ÜBER DAS VORKOMMEN VON ABLAGERUNGSKRANKHEITEN IN DER HAUT AN DER UNIVERSITÄTS – HAUTKLINIK BONN IN DEN JAHREN 1960 BIS 1976

INAUGURAL–DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

WINIFRED HEDWIG MARIE KÖNIG

aus Grafenau–Döffingen

BONN 1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546507_0035

ÜBER DAS VORKOMMEN VON ABLAGERUNGSKRANKHEITEN IN DER HAUT AN DER UNIVERSITÄTS – HAUTKLINIK BONN IN DEN JAHREN 1960 BIS 1976

INAUGURAL–DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

WINIFRED HEDWIG MARIE KÖNIG
aus Grafenau–Döffingen

BONN 1980

Angefertigt mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. O.-E. Rodermund

2. Gutachter: Prof. Dr. W. K. Lelbach

Aus der Universitäts-Hautklinik Bonn

Direktor: Prof. Dr. H.W.Kreysel

UNIV.
LEIDEN
EBL

Druck: Dissertationsdruck M. Wehle, Hauptstr. 240
5305 Witterschlick; Tel. 02221/641113

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Vorbemerkung	4
Amyloidose	6
Calcinose	29
Carotinose	50
Gicht	54
Hämochromatose	67
Hyalinose	80
Mucinose	92
Ochronose	126
Literaturverzeichnis	133

Vorbemerkung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Studie über Ablagerungskrankheiten in der Haut,wobei die Untersuchung von Lipoidablagerungen+des großen Umfangs wegen ausgeklammert bleiben soll.
Die letzte umfassende Beschreibung der Ablagerungskrankheiten stammt von Lever im Handbuch Jadassohn's.Aufgrund der Tatsache, daß dieser Beitrag bereits im Jahre 1963 erschien,schien es ratsam,eine ergänzende Zusammenfassung zu erstellen,die die neuesten Erkenntnisse der letzten sechzehn Jahre berücksichtigt.
Nach wie vor jedoch bildet die Untersuchung Lever's einen Bezugspunkt,wenn man sich mit der Problematik der Ablagerungskrankheiten auseinandersetzt.
Im folgenden soll daher die Abhandlung der einzelnen Krankheitsbilder mit einer Zusammenstellung dieser Erkenntnisse kombiniert werden.
Um nun ein sowohl in Theorie als auch in praktischer Anschauung abgerundetes Bild von den Ablagerungskrankheiten gestalten zu können,scheint ein zweigleisiges Vorgehen sinnvoll:

1) Zunächst soll die Häufigkeit der Erkrankungen (Anzahl der Patienten) an der Universitäts-Hautklinik Bonn ermittelt werden und zwar im Zeitraum 1960-1976,daneben sollen diese Fälle der Hautklinik beschrieben werden und damit ein anschauliches Bild der jeweils behandelten Krankheit vermitteln.
2) Gleichzeitig werden die Ergebnisse der Recherchen an der Universitäts-Hautklinik mit Resultaten verglichen,die in der einschlägigen Literatur von 1960 bis 1976 berichtet werden.

+ Eine ausführliche Abhandlung dieser Teilproblematik findet sich in der Dissertation von Hellenthal

Um beides, Darstellung der Bonner Fälle und theoretische Abhandlung der spezifischen Krankheitsbilder, möglichst parallel und integrativ behandeln zu können, ist ein einheitliches Gliederungsschema erforderlich, nach dem alle Krankheiten dargestellt werden können.
In Anlehnung an die "Richtlinien für die Autoren" (Thieme) soll nun die Abhandlung der einzelnen Krankheitsbilder nach folgender Gliederung erfolgen:

Definition
Nomenklatur
Häufigkeit
Geschlechtsverteilung
Altersverteilung
Ätiologie und Pathogenese
Klinik
1) Anamnese
2) Hauterscheinungsbild (und Beschreibung der Fälle)
3) Atypische Verläufe
4) Pathologische Anatomie der Haut
5) Innenorganbefunde
6) Relevante Laboratoriumsergebnisse
7) Besondere Untersuchungsmethoden
Diagnose
Differentialdiagnose
Therapie und Prophylaxe
Prognose

Diese Einteilung bringt zwar einige Überschneidungen mit sich, erleichtert andererseits jedoch die Einsicht in spezifische Teilaspekte einer Krankheit.

Amyloidose

Definition

Bei den verschiedenen Krankheitsbildern,die hier unter dem Begriff "Amyloidose" zusammengefaßt sind,handelt es sich um Ablagerungen von Amyloid in der Haut,in Schleimhäuten und inneren Organen.

Nomenklatur

Die Amyloidosen kann man folgendermaßen einteilen (Rodermund 1968;Lever):

1) systematisierte Amyloidose (periretikuläre Amyloidose,typische Amyloidose,sekundäre Amyloidose)
2) systematisierte Paramyloidose (perikollagene Amyloidose, atypische Amyloidose,primäre Amyloidose,primäre Haut-Muskel-Amyloidose)
   a) systematisierte Paramyloidose im engeren Sinne
   b) systematisierte Paramyloidose mit Plasmocytom
   c) familiäre Paramyloidose
3) lokalisierte Paramyloidose (perikollagene Amyloidose,primäre lokalisierte Amyloidose,isolierte Haut-Schleimhaut-Amyloidose)
   a) lokalisierte Paramyloidose der inneren Organe und der Schleimhäute
   b) lokalisierte Paramyloidose der Haut (Lichen amyloidosus, tumorartige Amyloidablagerungen der Haut,Amyloidosis cutis nodularis atrophicans (Gottron),poikilodermieartige Amyloidose,maculäre Form,plattenartige Form,Amyloidablagerungen bei Morbus Osler)

In Fällen von gemeinsamem Vorkommen der maculären und der lichenoiden Form der lokalisierten Hautparamyloidose schlagen Brownstein,Hashimoto und Greenwald die Bezeichnung "biphasische Amyloidose" vor.

Häufigkeit

Zahlenangaben über das allgemeine Vorkommen von Amyloidosen liegen nicht vor;die Amyloidosen sind aber relativ selten. Zur systematisierten Paramyloidose gibt es einige Zahlen;bei

ca. 25% der Patienten ist die Haut mitbetroffen,in 21% der Fälle besteht Makroglossie;die Skelettmuskulatur ist in 18% der Fälle,das Myokard in 65% der Fälle,die Lungen und der Magen-Darm-Kanal jeweils in 31% der Fälle und die Nieren in 30% der Fälle betroffen (Lever).Bei 20% der Patienten mit systematisierter Paramyloidose besteht gleichzeitig ein Plasmocytom (Herrmann,Gartmann und Zach).

In der Bonner Universitäts-Hautklinik wurden im Zeitraum von 1960 bis 1976 fünf Patienten mit lokalisierter Paramyloidose untersucht.

Geschlechtsverteilung

Soweit aus der Literatur ersichtlich,ergab sich weder bei der systematisierten Amyloidose noch bei der systematisierten Paramyloidose eine unterschiedliche Geschlechtsverteilung,während von der lokalisierten Paramyloidose hauptsächlich Frauen betroffen waren (Kutty,Nambiar,Majumdar und Lee;Argüelles-Casals und Casas-Gómez 1966) und zwar etwa dreimal mehr als Männer (Cortés).

Die Amyloidosis cutis nodularis atrophicans (Gottron) soll sogar nur bei Frauen vorkommen (Rodermund 1967).

Altersverteilung

Während die systematisierte Amyloidose hauptsächlich in fortgeschrittenem Alter und die systematisierte Paramyloidose in mittlerem und höherem Alter festgestellt werden,tritt die lokalisierte Paramyloidose in fast allen Altersklassen auf,etwa zwischen dem 17. und dem 73. Lebensjahr,hauptsächlich jedoch im 3.-5. Lebensjahrzehnt (Cortés;Argüelles-Casals und Casas-Gómez 1966;Rodermund 1967).Black und Jones hatten sogar Patienten vom 14. Lebensjahr an behandelt.Rajagopalan und Tay stellten in ihrer Untersuchung fest,daß der familiäre Lichen amyloidosus im allgemeinen schon in der Pubertät beginnt.

Zur Histochemie des Amyloid

Über die Färbungen der histologischen Schnitte sollen an dieser Stelle einige Bemerkungen gemacht werden.

Das Amyloid zeigt in verschiedenen Fällen sogar im gleichen Organ und im selben Schnitt je nach seiner Zusammensetzung ver-

schiedene Reaktionen.Die wichtigsten Färbungen und ihre Ergebnisse sind die Rotfärbung mit Kongorot,die Gelbfärbung mit van Gieson,die Braunfärbung mit Lyol'scher Lösung,die Blaufärbung mit Jod-Schwefelsäure,die schwache Rotfärbung mit Hämatoxylin-Eosin,die metachromatische Färbung (rotviolett) mit Methyl- oder Kresylviolett (aufgrund saurer Mucopolysaccharide) und die Rotfärbung mit Perjodsäure-Leukofuchsin (aufgrund von Polysacchariden) (Lever).
Ebner (1968 II) wies perikollagenes Amyloid außerdem noch mit der DMAB-Nitrit-Reaktion auf Tryptophan,fluoreszenzmikroskopisch mit der Thioflavin T-Methode,polarisationsoptisch (mit und ohne Kongorot) (ebenso durch Schott und Holzmann nachgewiesen) und historöntgenographisch (aufgrund der erhöhten Strahlenabsorption) nach.
Kongorot kann auch intravenös oder lokal (intra- oder subcutan) injiziert werden;es wird vom Amyloid absorbiert (Lever).
Diese Befunde werden bei den einzelnen Krankheitsbildern nicht mehr gesondert aufgeführt.
Was die Ätiologie und Pathogenese der Amyloidosen anbetrifft, so sei hier erwähnt,daß es verschiedene Theorien gibt.
Neben der Produktion des Amyloids durch die Fibroblasten (Rodermund und Klingmüller 1970 I),Plasmazellen und anderen Bindegewebszellen wurde von Glenner et al. (vgl. Rodermund 1977) eine Ablagerung von Immunglobulinen,d.h. von Teilen von monoklonalen light chains der Immunglobuline (kappa- und lambda-Typ),beschrieben.Diese Ablagerungen entsprechen den Amyloidfibrillen.Zum anderen berichteten Husby et al. und Rosenthal et al. (vgl. Rodermund 1977) über die Entstehung der Amyloidfibrillen aus einem Polypeptid,dessen Vorläufer ein normaler Bestandteil des Plasmas ist und nichts mit Immunglobulinen zu tun hat.Wie einer Arbeit von Westermark,Natvig,Anders,Sletten und Husby zu entnehmen ist,wurde bei bisherigen Untersuchungen festgestellt,daß die Amyloidfibrillen meistens überwiegend aus einer Proteinuntereinheit niedrigen Molekulargewichts bestehen. Diese Untereinheit ist bei der sekundären Amyloidose ein Nicht-Immunglobulin-Protein,das Protein AA;bei der primären Amyloido-

se und der Amyloidose mit Myelom sind die Untereinheiten von homogenen Immunglobulin-light-chains,besonders des lambda-Typs, abgeleitet.Protein AA wurde aber auch bei Patienten mit primärer Amyloidose und Amyloidose mit Myelom gefunden.Westermark, Natvig,Anders,Sletten und Husby fanden in ihrer Untersuchung bei zwei Patienten mit sekundärer Amyloidose Protein AA und light-chains-Fragmente,die in ihrer Antigenität mit der VλIV-Untergruppe übereinstimmten,bei einem Fall von primärer Amyloidose VλIV und ein ungewöhnliches Protein - VλV - und bei einem anderen Patienten ein Polypeptid,das immunologisch mit VλIV identisch war.Die Autoren schlossen daraus,daß die Amyloidfibrillen manchmal zunächst aus Protein AA aufgebaut werden,daß aber mehr als ein Protein niedrigen Molekulargewichts in die Formation der Fibrillen miteinbezogen sein kann.Es können zwei verschiedene Proteinuntereinheiten gleichzeitig vorkommen und zwar eine Mischung aus Protein AA und lambda-light-chains oder eine Mischung aus zwei verschiedenen light-chains-Typen.
Auch Waldenström beschrieb die Struktur des Amyloid.Alle Substanzen,die wie Amyloid reagierten - z.B. mit Kongorot - bestanden aus einer sogenannten ß-gefalteten Flächenstruktur mit gleichmäßig angeordneten,immer antiparallelen Polypeptidketten. Die Fibrillen bestanden manchmal aus light chains,aber auch Teile anderer Polypeptidstrukturen bildeten Amyloidfibrillen. Waldenström fand als hauptsächlichen Bestandteil bei der sekundären Amyloidose ein spezielles Protein,das sogenannte SAA.
Von Shirama und Coen (vgl. Rodermund 1977) wurde eine Beteiligung der Lysosomen an der Amyloidbildung bewiesen.Sie hatten Übergänge zwischen Lysosomen und Einstülpungen im Cytoplasma, die Amyloidfibrillen enthielten,entdeckt.

A. Systematisierte Amyloidose

Ätiologie und Pathogenese

Die systematisierte Amyloidose bildet sich sekundär nach verschiedenen chronischen,entzündlichen Grundkrankheiten wie Tuberkulose,Osteomyelitis,Syphilis,chronische Arthritis,Bronchiektasien (Lever;Missmahl 1967;Musger) und nach Tumoren (z.B.

Basalzellcarcinom,Basaliom,Mammacarcinom und Schweißdrüsentumor) (Jennings und Ahmed;Brownstein und Helwig I;Sümegi).Aber auch nach Hidradenitis suppurativa,varicösen Unterschenkelulcerationen,Psoriasis arthropathica,Epidermolysis dystrophica bullosa und Lepra lepromatosa kamen Amyloidablagerungen vor (Brownstein und Helwig I).Omer und Wahab untersuchten vier Kinder mit einer Schistosoma mansoni-Infektion und nephrotischem Syndrom,bei denen eine Amyloidose festgestellt wurde.

Vermutlich ist eine Antigen-Antikörper-Reaktion die eigentliche Ursache der Amyloidablagerungen.Wie Schneider in seiner Untersuchung feststellte,bildet ein Hyperimmunisierungsprozess die Grundlage der experimentellen Amyloidose.Antikörper gegen das Organgewebe und eine Immunglobulinpräzipitation im Gewebe konnten nachgewiesen werden.Für die Disposition zur Amyloidablagerung in Leber und Nieren gab er strukturelle Besonderheiten am Gefäßnetz dieser Organe an,nämlich eine lockere Textur der Sinusoidalwand in der Leber und eine hohe Plasmapermeabilität des Glomerulums bis in Höhe der Basalmembran.

Für die Bildung des Amyloids sind nach Missmahl (1970) die mesenchymalen Zellen verantwortlich.

Jennings und Ahmed vermuteten,daß die Entstehung von Amyloidablagerungen in Tumoren abhängig sei von einem Faktor,der von den proliferierenden neoplastischen Zellen gebildet wird und dann mit einem Serumprotein reagiert.

Klinik

1) Anamnese

Da die sekundäre Amyloidose eine Folge verschiedener Grundkrankheiten ist,muß bei der anamnestischen Befragung besonders auf Krankheiten wie Psoriasis arthropathica (Bork und Holzmann;Manigand,Levillain,Imbert und Deparis),verschiedene Lepraformen (Bernard;Altopiedi,Levi und Bernard),Tuberkulose (Bolgert,Durepaire und Foix;Missmahl 1967),chronisch-rheumatische Erkrankungen,Kollagenosen,Sarkoidosen,chronische Eiterungen,Ileitis terminalis,Colitis ulcerosa,Lymphogranulomatose (Missmahl 1967) und auf die von Brownstein und Helwig I erwähnten Krankheitsbilder geachtet werden.

2) Hauterscheinungsbild

Bei der sekundären Amyloidose finden sich gewöhnlich keine Ablagerungen in der Haut. Es wurden allerdings einige Fälle beschrieben mit (periretikulären) Amyloidablagerungen im Hodengewebe (Lachner, Holzmann und Denkhaus), in Kapillaren, Schweiß- und Talgdrüsen (Missmahl 1970) und in den Wänden der Hautgefäße (Brownstein und Helwig I).

3) Atypische Verläufe

Rosenthal, Bank, Aladjem, David und Gafni beschrieben drei Fälle mit Behçet' Krankheit und systemischer Amyloidose (Amyloidablagerungen in Niere, Nebenniere, Milz, Rektum, Herz, Schilddrüse und Gefäßen). Bei zwei Patienten hatte die Amyloidose ein nephrotisches Syndrom hervorgerufen, bei dem dritten Patienten war sie noch im vorklinischen Stadium. Die Autoren schlossen aus ihrer Untersuchung, daß die Amyloidose das Substrat der renalen Manifestationen der Behçet' Krankheit ist, d.h. daß sie zu den weniger bedeutenden Manifestationen dieser Erkrankung gerechnet werden kann.

4) Pathologische Anatomie der Haut

Die Haut ist, wie schon oben erwähnt wurde, nicht betroffen.

5) Innenorganbefunde

Das Amyloid wird hauptsächlich in parenchymatösen Organen wie Milz, Leber, Niere und Nebenniere und im Magen-Darm-Trakt, z.B. in der Rektumschleimhaut (Bork und Holzmann), abgelagert (Musger; Missmahl 1967; Bolgert, Durepaire und Foix; Gertler; Kennedy, Rosenthal und Sneddon; Omer und Wahab). In der Milz liegt das Amyloid entweder in den Follikeln oder in der Pulpa und den Follikelarterien, in der Leber zwischen den Sinusoidendothelien und den Leberzellen, in der Niere in den Glomerula, in den Arteriolen und im Interstitium zwischen den Tubuli und im Darm in der lamina propria der Schleimhaut. Die subintimalen Schichten der kleineren Gefäße sind ebenfalls betroffen (Missmahl 1967). Leber und Milz sind fast immer vergrößert (Missmahl 1967). Die Auswirkungen auf die Nieren können verschiedener Natur sein; z.B. bei Rest- und Altlepromatösen ist die Niere geschrumpft, und es besteht keine Nephrose, bei aktiv Lepromatösen und Ju-

gendlichen findet sich eine große weiße Niere mit Nephrose (Bernard).
Wie bereits berichtet lagert sich Amyloid auch in Tumoren ab, z.B. in den epithelialen Nestern eines Schweißdrüsentumors (Jennings und Ahmed) oder an elastische Fasern adsorbiert (Sümegi).

6) Relevante Laboratoriumsergebnisse

Gelegentlich kann man Proteinurie (Missmahl 1967) bzw. Albuminurie (Altopiedi,Levi und Bernard),eine beschleunigte BSG (Kennedy,Rosenthal und Sneddon;Missmahl 1967),Hyperglobulinämie (Kennedy,Rosenthal und Sneddon;Lever) und,solange noch kein nephrotisches Syndrom besteht,vermehrt Fibrinogen feststellen (Missmahl 1967).
Glucosamin ist im Serum vermehrt vorhanden und,wie Hexosamin, im Amyloid enthalten (Lever).Durch verschiedene Analysen konnte festgestellt werden,daß Amyloid wohl aus einer Mischung von Proteinen,wahrscheinlich Paraproteinen,Glucoproteinen und Polysacchariden besteht;die Zusammensetzung kann aber stark variieren (Lever).
Sümegi,der in der Umgebung von Tumoren ein sogenanntes "elastisches " Amyloid,adsorbiert an elastische Fasern,entdeckt hatte, behandelte die histologischen Präparate mit Elastase;danach war das Amyloid nicht mehr darstellbar,was auf eine Verdauung des Amyloids durch Elastase hindeutete.

7) Besondere Untersuchungsmethoden

Hier sei auf die verschiedenen Färbemethoden der histologischen Schnitte hingewiesen.
Eine Untersuchung auf Paraproteinämie und Proteinurie sollte nicht außer acht gelassen werden.

Diagnose

Nach Berücksichtigung der möglichen Grundkrankheiten führen die Lokalisationen der Ablagerungen,nämlich in den parenchymatösen Organen und nicht in der Haut,und die histologische Identifizierung der abgelagerten Substanz zur Diagnose.

Differentialdiagnose

Die Diagnose ist durch den Nachweis des Amyloids im Gewebe der verschiedenen Organe eindeutig zu stellen.

Therapie und Prophylaxe

Versuche mit Imuran, Amuno, Progesteron, Regelan und DESO (lokal) blieben erfolglos (Hoede). Bisher gibt es noch keine wirksame Behandlung.

Bei den oben erwähnten Kindern mit Schistosoma mansoni-Infektion bildeten sich nach entsprechender Behandlung dieser Erkrankung sowohl das nephrotische Syndrom als auch die Amyloidablagerungen in der Niere zurück (Omer und Wahab).

Prognose

Oft führen Amyloidablagerungen zum Tode durch Nierenversagen (Bernard) bzw. Urämie (Kennedy, Rosenthal und Sneddon).

B. Systematisierte Paramyloidose

Ätiologie und Pathogenese

Über die Ursachen der systematisierten Paramyloidose ist noch nicht viel bekannt. Vermutlich werden unter anderem abnorme Proteine, Paraproteine gebildet und, da sie nicht durch Enzyme abgebaut werden können, im Gewebe abgelagert. Plasmazellen bilden schon unter normalen Bedingungen Globulin, deshalb wird ihnen auch die Bildung der pathologischen Eiweiße zugeschrieben, insbesondere bei Paramyloidose mit Plasmocytom; demzufolge könnte man die Paraproteinbildung beim Plasmocytom als eine Störung in der normalen Plasmazellfunktion bezeichnen (Lever). Aber auch andere retikuläre Bindegewebszellen können an der Amyloidbildung beteiligt sein.

Nun gibt es auch die familiäre systematisierte Paramyloidose, die autosomal dominant mit inkompletter Penetranz vererbt wird und deren Ätiologie bisher unbekannt ist (Meretoja; Baptista und Trincão; Andersson).

Klinik

1) Anamnese

In vielen Fällen besteht zusätzlich zur Paramyloidose ein Plasmocytom oder zumindest eine Plasmocytose im Knochenmark (Miss-

mahl 1967;Herrmann;Mähr,Rommel und Knoth;Schubert;Lever;Musger; Gertler;Binford;Barrière,Litoux,Bureau,Welin und Charbonnel), ein Morbus Waldenström (Missmahl 1967;Holzmann,Korting und Missmahl),eine Sklerodermie (Holzmann,Korting und Missmahl),eine Herzinsuffizienz (Whayne,Burkholder und Becher),ein Karpaltunnelsyndrom (Mähr,Rommel und Knoth),Heiserkeit,Dysphagie (Binford;Gertler;Musger),d.h. Appetitlosigkeit,Schwäche und leichte Ermüdbarkeit (Lever),Gewichtsverlust und orthostatische Hypotension (Andersson;Peitzman,Miller,Ortega,Schumacher und Fernandez).

2) Hauterscheinungsbild

Es gibt vier verschiedene Formen der Hauterscheinungen,nämlich Papeln und Knötchen,Blutungen,subcutane Knoten und Infiltrate und sklerodermiforme flächenhafte Verhärtungen.Die Papeln und Knötchen sind meist hautfarben,können aber durch Blutungen verschiedene Färbungen haben,durchsichtig,weshalb sie den Eindruck von Bläschen erwecken können,und sind flach bis leicht kugelig; sie kommen disseminiert oder in Gruppen vor,vor allem an Augenlidern,Nase,Mund,Hals,Handflächen,Fingern,in Achselhöhlen und in der anogenitalen Region (Lever;Binford;Musger;Degos,Touraine, Civatte und Rigolet;Grupper,Girard,Elalouf und Mikol;Gertler; Sartoris,Pippione und Strani;Rittmeyer und Schlachetzki;Mähr, Rommel und Knoth),aber auch an Stamm und Extremitäten (Binford; Degos,Touraine,Civatte und Rigolet).

Die Blutungen sind meist nur wenige Millimeter groß und kommen in normaler Haut und in Knötchen und Papeln vor an etwa den gleichen Prädilektionsstellen wie die Papeln und Knötchen (Lever;Grupper,Girard,Elalouf und Mikol).

Subcutane Knoten und Infiltrate kann man an allen möglichen Stellen beobachten,z.B. an Stirn und Rücken (Meretoja),an Stamm, Extremitäten und im Gesicht (Degos,Touraine,Civatte und Rigolet) und an den Augenlidern und Lippen,im äußeren Gehörgang und in der perianalen Gegend (Barrière,Litoux,Bureau,Welin und Charbonnel;Noojin und Arrington).

Sklerodermieartige Verhärtungen,von gelblicher Farbe,betreffen meist die Haut und das Unterhautfettgewebe des Gesichts und des

Halses (Lever).
Auch Mundschleimhaut, Pharynx, Larynx und Zunge sind oft durch dieselben Erscheinungen wie an der Haut verändert (Beury, Weber, Sapelier, Touret und Dulucq; Lever; Barrière, Litoux, Bureau, Welin und Charbonnel; Gertler; Sartoris, Pippione und Strani; Musger). In den meisten Fällen ist die Zunge vergrößert und verhärtet (Grupper, Girard, Elalouf und Mikol; Noojin und Arrington), teilweise ist sie knotig infiltriert (Rittmeyer und Schlachetzki).
Bei einem Patienten von Haensch, Meiers und Heun konnten außer braunen und weißen Belägen sogar ein zentraler, exulcerierter, höckeriger, derber Zungentumor festgestellt werden.
Die Ablagerungen in Pharynx, Larynx und Zunge führen zu Beschwerden beim Schlucken, Sprechen und Kauen (Lever). Grupper, Girard, Elalouf und Mikol beschrieben bei ihrem Patienten außer einer vergrößerten Zunge und verstrichenen Papillen eine Rötung und eine Infiltration der Schleimhäute an Gaumen und Wangen.
Sofern die Amyloidablagerungen auch die Hautanhangsorgane betreffen, kommt es zu Alopecie, eventuell zum Verlust sämtlicher Haare (Brownstein und Helwig III) und zu Brüchigkeit der Nägel. Lithner gab eine ausführliche Beschreibung der Veränderungen bei familiärer Amyloidose mit Polyneuropathie. Er stellte atrophische, hypertrophische, einer Schramme ähnelnde, nekrotische und traumatische Hautläsionen der Unterschenkel und Füße fest, des weiteren spontan auftretende Blasen, Purpura, Rubeosis plantarum, stark pigmentierte, kleine, nicht-atrophische Flecke und gelbverfärbte Nägel. Vor allem die atrophischen Hautveränderungen konnten oft nicht von denen bei diabetischer Dermopathie unterschieden werden.

3) Atypische Verläufe

Darüber liegen keine Berichte vor.

4) Pathologische Anatomie der Haut

Das Amyloid erscheint homogen eosinophil und liegt teils papillär, teils plattenförmig oder auch knotig bis tumorös in allen Schichten des Coriums, besonders in der Nähe der Epidermis, oft von ihr durch einen Bindegewebsstreifen getrennt, im subcutanen Fett, in der membrana propria der Schweißdrüsen, in den Wänden

der Blutgefäße (Lever;Baptista und Trincão;Mähr,Rommel und Knoth;Rittmeyer und Schlachetzki;Barrière,Litoux,Bureau,Welin und Charbonnel;Brownstein und Helwig III) und in den Bindegewebsfasern der Papillarkörper (Holzmann und Schott).Gelegentlich kann man herdförmige Infiltrate von Lymphocyten,Histiocyten,Plasmazellen,Fibrocyten und Fremdkörperriesenzellen entdecken (Lever;Haensch,Meiers und Heun).
Haensch,Meiers und Heun beschrieben weiterhin eine starke Akanthose des nicht verhornenden Epithels mit unregelmäßigen Reteleisten.
In manchen Fällen ist Amyloid in Form von Ringen um einzelne Zellen des subcutanen Fetts abgelagert (Lever).

5) Innenorganbefunde

Außer in der Haut finden sich Ablagerungen auch in der Muskulatur,im Herzen,im Magen-Darm-Trakt und stellenweise auch in anderen inneren Organen (Lever;Schott und Holzmann;Musger;Andersson).
Amyloidablagerungen in der quergestreiften Muskulatur sind sehr häufig;sie rufen meist Schmerzen und Muskelschwäche hervor und führen teilweise zu Atrophie der befallenen Muskeln (Lever; Missmahl 1967;Holzmann,Korting und Missmahl;Beury,Weber,Sapelier,Touret und Dulucq;Noojin und Arrington).
Gelegentlich ist Amyloid in Gelenken,Sehnen und Bändern und auch in Nerven zu finden (Meretoja;Lever;Missmahl 1967;Andersson), was z.B. zu Sensibilitätsstörungen (Lever;Andersson),peripheren Störungen der Nerven (Baptista und Trincão;Andersson),Muskelatrophie (Andersson) oder amyotrophischer Lateralsklerose (Barrière,Litoux,Bureau,Welin und Charbonnel) führen kann.
Peitzman,Miller,Ortega,Schumacher und Fernandez berichteten über einen 50jährigen Patienten,der im Endstadium einer Nierenerkrankung durch eine primäre,nicht familiäre Amyloidose eine Charcot' Arthropathie des Knöchelgelenks entwickelte.
Lithner beschrieb bei der familiären Amyloidose mit Polyneuropathie auch Skelettdestruktionen der Füße - des Mittelfußes, des Calcaneus.
Im Herzen abgelagert kann das Amyloid eine Herzvergrößerung,eine

ventrikuläre Hypertrophie,eine Arrhythmie oder eine Herzinsuffizienz hervorrufen (Whayne,Burkholder und Becher;Grupper, Girard,Elalouf und Mikol;Baptista und Trincão;Musger;Meretoja; Noojin und Arrington;Beury,Weber,Sapelier,Touret und Dulucq; Lever;Haensch,Meiers und Heun;Missmahl 1967;Andersson).
Bei Befall des Magen-Darm-Traktes kommt es zu intestinalen Störungen wie Obstipation und Diarrhoe;die Peristaltik ist fast immer gestört (Lever;Missmahl 1967;Meretoja;Baptista und Trincão;Andersson;Peitzman,Miller,Ortega,Schumacher und Fernandez). Auch Blasenentleerungsstörungen wurden beobachtet (Andersson). Die Leber kann vergrößert sein (Grupper,Girard,Elalouf und Mikol;Binford;Lever) und in einigen Fällen besteht eine Nephrose (Noojin und Arrington;Barrière,Litoux,Bureau,Welin und Charbonnel;Lever).
Fast immer sind die Gefäße der verschiedensten Organe betroffen (Whayne,Burkholder und Becher;Hurley und Weinberg;Beury,Weber, Sapelier,Touret und Dulucq;Baptista und Trincão;Lithner);dabei handelt es sich um Ablagerungen in Adventitia und Media (Lever; Missmahl 1967).
Holzmann,Korting und Missmahl schilderten sogar Ablagerungen in der Umgebung der Gefäße der Schilddrüse,der Mamma,des Hodens und des Nebenhodens.
Selbst genitale Störungen wie Impotenz,Azoospermie,Frigidität und Menorrhagien (Baptista und Trincão;Andersson;Peitzman, Miller,Ortega,Schumacher und Fernandez) und Ablagerungen in Plasmocytomen (Lever) wurden beobachtet.
Was nun die Histologie der betroffenen Gewebe anbelangt,so wurden Ablagerungen an folgenden Lokalisationen gefunden: zwischen den Muskelbündeln,diffus oder knotig an den Herzklappen,im Epineurium,im interstitiellen Gewebe der Ganglien,im Knochenmark,in den Alveolarwänden der Lungen,in der Pleura,in Muscularis,Bindegewebe,Serosa und Drüsen des Magen-Darm-Kanals,zwischen den einzelnen Zellen des Fettgewebes,zwischen den Zellen der parenchymatösen Organe,in der Leber zwischen dem Sinusendothel und den Zellen,in der Pulpa der Milz und in den Glomerula der Nieren (Lever).

6) Relevante Laboratoriumsergebnisse

Bei der systematisierten Paramyloidose mit Plasmocytom kann fast immer eine Plasmocytose in Knochenmark,Milz oder Lymphknoten festgestellt werden (Whayne,Burkholder und Becher;Beury,Weber,Sapelier,Touret und Dulucq;Barrière,Litoux,Bureau,Welin und Charbonnel;Binford;Sartoris,Pippione und Strani;Degos,Touraine, Civatte und Rigolet).

Auch Paraproteinämie und Bence-Jones-Proteine im Urin werden oft beobachtet (Lever;Haensch,Meiers und Heun;Herrmann,Gartmann und Zach;Herrmann).

Die Serumelektrophorese ergibt erhöhte Werte für α- und ß-Globuline,eventuell auch für γ-Globuline,und eine Albuminurie (Barrière,Litoux,Bureau,Welin und Charbonnel;Herrmann,Gartmann und Zach;Sartoris,Pippione und Strani;Lever;Baptista und Trincão).

Whayne,Burkholder und Becher stellten bei ihrem Patienten eine Hypoproteinämie fest.

In der Immunelektrophorese zeigte sich eine monoklonale IgG-Dysglobulinämie (Beury,Weber,Sapelier,Touret und Dulucq),IgG und IgM bzw. IgA,IgG und IgH waren vermindert (Sartoris,Pippione und Strani;Binford).

Haensch,Meiers und Heun erwähnten außerdem eine beschleunigte BSG,einen erniedrigten Hb-Wert und eine verringerte Erythrocytenzahl,was auf eine Anämie hinweist.

7) Besondere Untersuchungsmethoden

Wie sich aus dem vorigen Abschnitt ergibt,sollten außer den üblichen histologischen Untersuchungen und verschiedenen Färbungen Serum- und Immunelektrophorese,Urinanalyse für Bence-Jones-Proteine und Knochenmarkspunktion durchgeführt werden (Lever). Daneben kann auch ein EMG wichtige Hinweise geben (Andersson).

Diagnose

Für die Stellung der Diagnose sind die anamnestische Befragung (nach familiärer Belastung,Plasmocytom und ähnlichem) und vor allem die Erhebung des Hautbefundes von großer Wichtigkeit.Auch auf Befall der Muskulatur,des Herzens,des Magen-Darm-Kanals,der Gefäße,Nerven und anderer innerer Organe mit den dazugehörigen

Beschwerden ist zu achten.
Schließlich geben von den verschiedenen histologischen Färbemethoden vor allem die van Gieson-Färbung und die Kongorotprobe Aufschluß über die Art der Ablagerung. Nicht zu vernachlässigen sind letzten Endes die Serum- und Immunelektrophorese.

Differentialdiagnose

Im Zweifelsfall können die Hautveränderungen bei der systematisierten Paramyloidose durch den Amyloidnachweis gegenüber der Hyalinosis cutis et mucosae abgegrenzt werden (Korting und Denk).

Therapie und Prophylaxe

Über eine mögliche Therapie ist noch kaum etwas bekannt (Baptista und Trincão). Während Kutsenko mit Corticosteroiden (innerlich) und Hydrocortisonsuspension teilweise gute Resultate erzielen konnte, stellte Missmahl (1967) fest, daß Corticosteroide und Cytostatica eine Amyloidose auslösen oder beschleunigen können.

Prognose

Die systematisierte Paramyloidose ist progredient und verläuft fast immer tödlich (Lever; Baptista und Trincão; Barrière, Litoux, Bureau, Welin und Charbonnel; Missmahl 1967). Häufige Todesursachen sind Herzinsuffizienz und Darmblutungen (Lever).

C. Lokalisierte Paramyloidose

Ätiologie und Pathogenese

Die lokalisierte Paramyloidose wird als örtliche Fehlbildung, d.h. eine Störung in der Kollagensynthese verstanden (Gertler; Hashimoto, Gross und Lever). Wahrscheinlich wird das Amyloid von Fibroblasten gebildet; zumindest sind sie daran beteiligt (Ebner, Ehringer und Hausteiner; Kurban, Malak, Afifi und Mire; Rodermund und Klingmüller III). Dazu kommen Durchblutungsstörungen der Endstrombahn in den betroffenen Gebieten (Piper und Apel; Preto Parvis, Ugo und Bonfacini; Schneider und Missmahl). Zu den Realisationsfaktoren gehören Traumen, Kälteschäden, Stauungsdermatose und Varicosis (Musger; Schneider und Missmahl). Möglicherweise muß noch ein allergischer Faktor berücksichtigt werden, der auf

die Entstehung der Amyloidablagerungen einen Einfluß haben könnte (Kutty,Nambiar,Majumdar und Lee;Shanon).Shanon zog außerdem die Vererbung eines gemeinsamen konstitutionellen Faktors für Fälle mit allergischen Affektionen und Amyloidablagerungen in der Haut in Erwägung.
Interessant erscheint die Untersuchung von Sagher,der folgendes Experiment unternahm: bei einer Patientin mit primärer cutaner Amyloidose am Bein wurde ein Vollhautlappen von der befallenen Stelle auf den Oberarm und ein anderer Lappen von normaler Haut des Oberarms auf das Bein transplantiert.Später wurden Biopsiekontrollen gemacht: am Oberarm fand sich nach zwölf Jahren kein Amyloid mehr,während am Bein schon nach vier Jahren Amyloid aufgetreten war.
In wenigen Fällen kann Amyloid auch bei älteren Patienten offensichtlich nach degenerativen Hautveränderungen auftreten (Lever).

Klinik

1) Anamnese

Außer den bereits als Realisationsfaktoren aufgeführten Symptome wie Stauungsdermatose,Varicosis,Traumen,Kälteschäden und allergische Affektionen kommen gleichzeitig ein Ekzem (Pluis;Streitmann;Black und Jones;Presbury und Griffiths),ein postthrombotisches Syndrom (Lindemayr und Partsch),die Raynaud'sche Krankheit und Hautsklerose (Black 1971),Sklerodermie (Ebner,Ehringer und Hausteiner),Parapsoriasis (Hadida,Sayag und Carcassonne) und eine amyloide Poikilodermie (Grosshans,Bergoend und Khochnevis) vor.Bei einer Patientin hatte ein Diabetes mellitus bestanden (Lever).

2) Hauterscheinungsbild

Bei der lokalisierten Paramyloidose der inneren Organe und Schleimhäute finden sich Ablagerungen meist an der Augenbindehaut,der Zunge,der Nasenschleimhaut,an Larynx,Trachea,Magen oder Blase (Lever);in seltenen Fällen können diese mit Ablagerungen in der Haut kombiniert sein,so zum Beispiel bei einem Patienten von Weitzner,Keen und Doughty,der eine Amyloidose der Glans penis und einen Amyloidtumor in der oberen Trachea auf-

wies,oder bei einer anderen Patientin,bei der zusätzlich zu Ablagerungen in der Larynx-,Mund- und Nasenschleimhaut eine maculäre Form am Rücken mit Hyperpigmentierung bestand (Gottschalk, Graham und Kohut).

Die lokalisierte Paramyloidose der Haut tritt in verschiedenen Formen auf: am häufigsten papulär,seltener nodulär und schließlich maculär (in einigen Fällen auch maculo-papulär) (Black 1970).Die Knötchen und Papeln sind derb,transparent,flach bis halbkugelig,gelblich gefärbt und oft hyperkeratotisch;meist sind sie an den Beinen zu finden,können aber auch an anderen Körperstellen wie Armen,Rücken,Gesäß,Brust und Fingern vorkommen;meist besteht ein heftiger Juckreiz (Black 1971;Lindemayr und Partsch;Streitmann;Pluis;Brownstein,Hashimoto und Greenwald;Go,Waite und van der Urwich;Boniche;Argüelles-Casals und Casas-Gómez 1966;Banerjee und Dutta;Shanon und Sagher;Hadida, Sayag und Bonerandi;Ebner 1968 I;de Graciansky;de Graciansky, Timsit und Leclercq;Mascaro und Carton;Lever;Musger).

Die maculäre,poikilodermieartige Form zeigt hautfarbene bis bräunlich pigmentierte Flecke an den Beinen,am Rücken,am Rumpf, an den Armen und am Hals (Atanasov,Vlašev und Bonev;Toribio, Quiñones,Vigil und Santa-Cruz;Black und Maibach;Black und Jones; Brownstein,Hashimoto und Greenwald;Argüelles-Casals und Casas-Gómez 1966;Hadida,Sayag und Bonerandi;Ebner 1968 I;Lever).

Es kann auch zur Bildung von Blasen,sogar hämorrhagischen Blasen kommen (Muller,Sams und Dobson;Piper und Apel).Selten kommen tumorartige Bildungen (Amyloidosis cutis nodularis atrophicans) hauptsächlich an den Beinen vor,die großknotig,halbkugelig und bräunlichrot gefärbt sind (Lever;Gertler;de Graciansky;Danielsen und Kobayasi;Potter und Johnson;Rodermund 1967).Teilweise haben die Knoten ein anetodermatisches Zentrum,oder sie hinterlassen anetodermatische Hautbezirke (Lever;Rodermund 1967).

Ebner,Ehringer und Hausteiner beschrieben einen Fall mit Geschwürsbildungen an den Fingerspitzen,Grosshans,Bergoend und Khochnevis verrukiforme Effloreszenzen an Handrücken,Füßen und Ellenbogen.Einige andere Besonderheiten gibt es noch zu berichten,z.B. Geschwürsbildung und erythrosquamöse Haut verbunden mit

einer Poikilodermie (Hadida,Sayag und Carcassonne),Schwellungen des Unterlidrandes und Infiltration des Lidwinkels (Walewska und Podworski) und eine Amyloidosis cutis nodularis atrophicans mit einem positiven Rektumbefund (Goerttler,Anton-Lamprecht und Kotzur).

In einigen Fällen treten die Veränderungen besonders an lichtexponierten Stellen auf,und die Patienten sind sehr lichtempfindlich.

Bei den Patienten der Bonner Hautklinik handelte es sich im einzelnen um:

1) einen 36 Jahre alten Patienten mit lokalen Amyloidablagerungen auf dem Boden einer Glossitis rhombica mediana.Zuerst hatte ein Juckreiz im Bereich der Mundhöhle bestanden,dann waren erste Veränderungen am Gaumen aufgetreten,die auf den Zungengrund übergegriffen hatten.Am unteren Drittel befand sich ein rautenförmiger,knapp pflaumengroßer,sehr derber,halbkugelig sich vorwölbender,an der Oberfläche flacher,lividroter,zerfurchter Tumor.Bence-Jones-Eiweiß im Urin und die Kongorotprobe waren regelrecht;die Diagnose wurde histologisch gesichert.Zusätzlich wurde eine Soormykose diagnostiziert.

2) einen 58jährigen Mann,der seit einigen Jahren neben einer Varicosis mit Stauungsdermatose einen heftigen Juckreiz und einen Bläschenausschlag hatte.Immer wieder traten Veränderungen auf, zum Beispiel an beiden Unterschenkelstreckseiten und an beiden Armen flächenhafte Erytheme mit stecknadelkopfgroßen bis linsengroßen,derben,hautfarbenen Papeln und über den erweiterten oberflächlichen Venen an den Unterschenkeln dicht stehende,stecknadelkopfgroße,hyperkeratotische,derbe Papeln.Die histologische Untersuchung bestätigte die Verdachtsdiagnose "Lichen amyloidosus";sie ergab eine deutliche Hyperkeratose,im oberen Corium eine mächtige Vermehrung streifiger PAS-positiver Substanzen,die bis dicht an die Basalmembran zogen;die oberen kleinen Gefäße waren stärker PAS-inbibiert;im Papillarkörper waren die elastischen Fasern rarefiziert;subbasal fand sich eine stärkere Kongorotfärbung,die im polarisierten Licht gräulich aufleuchtete und eine perikollagene Anordnung erkennen ließ.

Es wurde mit einem salicylhaltigen und einem hydrocortison- und antibiotikumhaltigen Externum sowie einem Antihistaminicum behandelt.

3) eine 65jährige Patientin,die seit vierzig Jahren an einer Schilddrüsenfunktionsstörung litt.Seit etwa zehn Jahren hatte sie gelegentlich juckende Hautveränderungen an beiden Unterschenkeln beobachtet.Zur Zeit der Behandlung in der Hautklinik fanden sich beiderseits prätibial viele reiskorngroße,einzeln stehende,weißlich-bräunliche,knötchenförmige Veränderungen mit wachsartig glänzender Oberfläche,die teilweise konfluieren.Die Untersuchungen der Schilddrüse waren weitgehend unauffällig; ebenso gaben die anderen Laboruntersuchungen keine Besonderheiten.Histologisch wurde folgender Befund erhoben: deutliche Orthohyperkeratose mit herdförmiger Parakeratose;unregelmäßig papillomatös gestaltete Epidermis;direkt unter der Epidermis,besonders im Papillarkörper,teilweise paravaskulär,lag eine amorphe,etwa homogene,teils knotenförmig abgelagerte Substanz neben fibrio-histiocytären Zellelementen.Im subpapillaren Bereich fand sich ein lympho-histiocytäres Infiltrat.Dies alles deutete auf einen Lichen amyloidosus hin.Die Patientin wurde mit Vitamin B- und Eisenpräparaten und äußerlich mit Präcutan-Bädern,Podophyllin-Vaseline und Salicyl-Vaseline (2%ig) behandelt.Die Veränderungen heilten fast ganz ab.

4) eine 64 Jahre alte Patientin mit Psoriasis vulgaris und einer Nephrolithiasis.Vor einem Jahr waren schuppende Hautveränderungen aufgetreten,zunächst an den Beinen,dann am ganzen Körper.Vor allem an den Unterschenkeln bestand starker Juckreiz.Stamm und Extremitäten waren befallen;an beiden Schienbeinvorderseiten fanden sich großflächige,stark schuppende Erytheme,am übrigen Körper zahlreiche,bis münzgroße,schuppende Erytheme.Nur die BSG war leicht erhöht.Die Diagnose "Lichen amyloidosus" wurde histologisch bestätigt.Der Lichen amyloidosus wurde mit Corticoid-Externa,Salicyl-Vaseline,Topsym F-Salbe und Celestan V-Salbe behandelt.

5) eine 43jährige Frau;vor zwei Jahren waren an der rechten Halsseite und etwas später an der Brust stecknadelkopfgroße

Knötchen aufgetreten,die zunächst "schlaff" waren und dann zunehmend größer und fester wurden und einen bräunlichen Farbton annahmen.Zur Zeit der Untersuchung in der Hautklinik waren der Stamm und teilweise die Extremitäten von stecknadelkopfgroßen, derben subcutanen Knötchen,größeren Knötchen und bis pflaumengroßen Knoten befallen.Die Haut über den Knötchen war bräunlich pigmentiert.Die Knötchen waren teils weich,teils derb.An den Oberschenkeln und am Abdomen waren normal pigmentierte Bezirke mit knopfartiger Prominenz mit einer anetodermatischen Lückenbildung zu erkennen.

Im oberen und mittleren Corium lagen circumvasale,bevorzugt plasmazelluläre Zellansammlungen;die Elastica im tieferen Corium war rarefiziert,das kollagene Bindegewebe aber nicht stärker verändert.Es handelte sich um einen Lichen amyloidosus.

3) Atypische Verläufe

Ab und zu treten Fälle auf,die sich nicht eindeutig zuordnen lassen.Friedmann berichtete über einen Patienten mit einem verdichteten,gelblichen Herd an der Harnröhrenmündung,der sich im histologischen Präparat als diffuse Amyloidose zeigte und nach Röntgenbestrahlung abheilte.

Eberhartinger und Ebner (1969) untersuchten eine Patientin mit einem Pseudomyxoedema amyloidosum praetibiale,d.h. einem braunen indolenten Knoten im Bereich eines Hämatoms,einer ödematösen Schwellung des linken Unterschenkels und einem gelblichbraunen Tumor von derb-höckeriger Konsistenz über der Tibiakante;die Haut war atrophisch,oberflächliche Ulcerationen waren aufgetreten.Die histologische Untersuchung ergab eine Hyperkeratose,acidophile Massen im Corium,die durch die klassischen Färbereaktionen als Amyloid identifiziert werden konnten,eine Verdickung der papillären und subpapillären Gefäße mit Einengung des Lumens und Infiltration von Rund- und Plasmazellen.

4) Pathologische Anatomie der Haut

Die histologische Untersuchung ergibt eine Hyperkeratose und eine Akanthose (Rajagopalan und Tay;Black 1971;Toribio,Quiñones, Vigil und Santa-Cruz;Grosshans,Bergoend und Khochnevis).Das Amyloid ist in den Papillen,im stratum corneum,im Corium und in

den Wänden der Kapillaren abgelagert (Lever;Brownstein und Helwig II;Toribio,Quiñones,Vigil und Santa-Cruz;Black 1971;Black und Maibach;Brownstein und Hashimoto;Hashimoto und Onn;Calnan; Velou,Lal und Sundaram;Rodermund und Klingmüller 1970 I;Kurban, Malak,Afifi und Mire;Preto Parvis,Ugo und Bonfacini;Ebner,Ehringer und Hausteiner;Black und Jones;Muller,Sams und Dobson;Brownstein,Hashimoto und Greenwald).Teilweise sind die Reteleisten verlängert,teilweise sind sie spärlich entwickelt (Black 1971; Black und Jones).Streitmann fand eine hochgradig atrophische Epidermis.Die Kollagenfaserbündel sind homogenisiert (Rajagopalan und Tay;Black 1971).

Die tumorösen Amyloidablagerungen durchsetzen die ganze Cutis, auch die Mm. arrectores pilorum und die Schweißdrüsenbasalmembran sind betroffen (Lever).Danielsen und Kobayasi stellten Amyloid auch innerhalb von elastischen Fasern fest.

Die Ablagerungen bei der maculären Form beschränken sich meist auf die Papillen (Brownstein und Helwig II).

Chow und Burns stellten bei ihrem Patienten perivaskuläre Infiltrate von Plasmazellen,Lymphocyten und multinucleären Riesenzellen fest.

Das Amyloid ist in Form von homogenen,eosinophilen Schollen bzw. Inseln abgelagert und von Fibroblasten und Kollagenfibrillen umgeben (Kurban,Malak,Afifi und Mire;Hashimoto und King;Ebner,Ehringer und Hausteiner);es besteht aus Fibrillen,die verschieden beschrieben werden.Während Hashimoto,Gross und Lever von 20-400 Å breiten und bis zu 4500 Å langen Filamenten,umgeben von einer amorphen Grundsubstanz,sprachen,fanden Rodermund und Klingmüller (1970 I) 73,1 Å dicke und 700 bis 5200 Å lange,unregelmäßig verflochtene Filamente und Piérard und Kint 80-160 Å dicke Fibrillen mit unregelmäßiger Querstreifung,wobei die 80 Å dicken Fibrillen im Cytoplasma der Fibroblasten lagen.Auch Hashimoto und Onn sowie Ebner (1970) beobachteten in den Fibroblasten filamentöse amyloide Strukturen.Kurban,Malak,Afifi und Mire unterschieden schließlich zwei Fibrillentypen: a) kleinere, mit einem Durchmesser von 5-12,5 nm,die verstreut umherlagen und b) größere,32,5-40 nm dicke,die eine Querstreifung mit einer Pe-

riodizität von 24 nm aufwiesen.

Vlašev, Atanasov und Bonev untersuchten die Zusammensetzung des Amyloids und stellten fest, daß es zu 85% aus verschiedenen Proteinen besteht und unter anderem folgende Bestandteile enthält: Fibrinogen, γ-Globulin, α-Glykoproteid, Hyaluronsäure, Chondroitinschwefelsäure, Tryptophan, Methionin, Heparin, Glykosamid, Galaktose, Glucose, Mannose und Harnsäure.

Goerttler, Anton-Lamprecht und Kotzur beschrieben noch einmal ausführlich ihre histologischen Befunde: die Epidermis war verschmälert und die Reteleisten abgeflacht; das stratum granulosum fehlte ganz, an eine schmale, lamellär gebaute Hornschicht schloß sich ein subepidermaler Bindegewebsstreifen mit einer stark basophilen Zone an; die subpapillären Gefäße waren weit; die Kapillaren des oberen Coriums von Infiltraten aus Lymphocyten, Plasmazellen, Makrophagen und Riesenzellen umgeben; auch in den tieferen Zonen der Subcutis fanden sie homogene, kongorot-positive Schollen, die aus ca. 70-100 Å dicken Fibrillen bestanden; die Fibrillen wiederum waren aus Hohlzylindern aufgebaut.

5) Innenorganbefunde

Wenn es sich um eine lokalisierte Paramyloidose der inneren Organe und Schleimhäute handelt, können Amyloidablagerungen auch in Knochen, Magen, Blase oder Myokard gefunden werden (Lever). Beim Lichen amyloidosus sind die inneren Organe nicht betroffen (Lever; Walewska und Podworski); bei einer Patientin wurde allerdings ein nephrotisches Syndrom, verursacht durch Amyloidablagerungen in den Nieren, beschrieben (Pluis).

6) Relevante Laboratoriumsergebnisse

De Graciansky, Timsit und Leclercq hatten bei ihrer Patientin erhöhte Werte für Haptoglobulin und γ-Globulin beobachtet. Chow und Burns konnten bei einem Patienten außer einem ebenfalls hohen γ-Globulin-Spiegel auch erhöhte Werte für IgA und einen antinucleären Faktor feststellen.

7) Besondere Untersuchungsmethoden

Neben den schon erwähnten Färbungen der histologischen Präparate gab auch die Methode mit Pariser Violett ein positives Resultat (Mascaro und Carton; de Graciansky, Timsit und Leclercq).

Diagnose

Neben ursächlichen Faktoren wie Durchblutungsstörungen, Traumen, Varicosis, Kälteschäden, Stauungsdermatose und eventuell ein allergischer Faktor sind bei der Diagnosestellung zusätzliche Veränderungen wie Ekzem, Sklerodermie und Poikilodermie zu berücksichtigen. Entscheidend sind aber die typischen Hauterscheinungen und der Nachweis von Amyloid in der histologischen Untersuchung. Die Befunde der inneren Organe dagegen sind nicht so wichtig.

Differentialdiagnose

Ähnlichkeiten im Hauterscheinungsbild können bei Lichen ruber planus, Dermatitis maculosa atrophicans, Lichen myxoedematosus, Hyalinosis cutis et mucosae, Vitiligo, Pigmentpurpura, Prurigo, Lichen simplex chronicus Vidal, Poikilodermia atrophicans vascularis und Ichthyosis auftreten (Lever; Brownstein und Helwig II; Korting und Denk). Durch den Nachweis des Amyloids in der Haut läßt sich eine lokalisierte Paramyloidose aber gut gegenüber diesen Krankheiten abgrenzen.

Therapie und Prophylaxe

Verschiedentlich wurde mit Corticosteroiden (Pluis; Go, Waite und van der Upwich; Harahap und Hutapea; Tay und Dacosta; Menéndez-Garcia, Diaz Almeida, Diaz de la Rocha, Katrib, Pereira und Torres), Triamcinolon (Schiff; Brownstein, Hashimoto und Greenwald; Cortés) oder Fluocinolon-Acetonid (Afflerbach; Boniche; Shanon und Sagher) behandelt und auch Erfolge erzielt. Aber auch Mittel wie Betamethason-17-valerat (Banerjee und Dutta), Prednison (Boniche), Vitamin A, B, C und reduzierende Salben (Argüelles-Casals und Casas-Gómez 1968), Antihistamin gegen den Juckreiz (Harahap und Hutapea) und CO_2-Schnee (Boniche) brachten eine Besserung mit sich. Menéndez-Garcia, Diaz Almeida, Diaz de la Rocha, Katrib, Pereira und Torres berichteten sogar über einen Versuch mit oberflächlicher Radiotherapie. Brownstein und Helwig II erwähnten in ihrem Bericht allerdings, daß sich weder Röntgenstrahlen noch CO_2-Schnee oder Corticoide, Antimetabolite oder Antibiotika bewährt haben.

Prognose

Die Prognose ist nicht sehr günstig;allerdings wurde noch über keinen Todesfall berichtet.

Calcinose

Definition

Bei der Calcinose handelt es sich um Kalkablagerungen in verschiedenen inneren Organen, in der Haut und in verändertem Gewebe.

Nomenklatur

Man unterscheidet drei Hauptformen: die metastatischen Kalkablagerungen, die metabolischen Kalkablagerungen - auch Calcinosis cutis genannt - und die dystrophischen Kalkablagerungen.

A. Metastatische Kalkablagerungen

Häufigkeit

Metastatische Kalkablagerungen infolge von Hyperparathyreoidismus kommen etwa zu 90,5% in den Nieren, zu 57% in den Lungen, zu 50% in den Arterien, zu 43% im Herzen und zu 30% im Magen vor, infolge Knochenzerstörung zu 86% in den Lungen, zu 60% in den Nieren, zu 37% im Herzen, zu 34% in den Arterien, zu 28% im Magen, zu 6% in der Haut und zu 3% im periartikulären Gewebe. In Fällen von Vitamin D-Intoxikation, Milch-Alkali-Syndrom und Sarkoidose finden sich Kalkablagerungen in den üblichen Organen, vor allem aber im periartikulären Gewebe und in Cornea und Conjunctiva (Lever).

Eine Erklärung der Tatsache, daß in der Universitäts-Hautklinik Bonn in den Jahren 1960 bis 1976 kein Patient mit einer metastatischen Calcinose vorgestellt wurde, ist sicherlich in dem Umstand zu sehen, daß sich metastatische Kalkablagerungen nur selten in der Haut bilden.

Geschlechts- und Altersverteilung

Hauptsächlich betroffen sind Frauen mittleren Alters (30. bis 40. Lebensjahr) (Musger).

Ätiologie und Pathogenese

Metastatische Kalkablagerungen sind durch eine Calcium- und/oder Phosphorstoffwechselstörung verursacht (Kubiska und Schüz; Musger; Gertler). Daher treten sie bei verschiedenen Krankheitsbildern auf, nämlich bei primärer oder sekundärer Überfunktion

der Parathyreoidea,bei ausgedehnter Knochenzerstörung,Vitamin D-Intoxikation,Sarkoidose und beim Milch-Alkali-Syndrom (Lever). Kunze wertete die Calcinose als eine Calciphylaxiereaktion in seinem Fall von nephropathischer Cystinose mit Hyperparathyreoidismus und Kalkmetastasen.

Der primäre Hyperparathyreoidismus wird meist durch ein Adenom, aber auch durch primäre Hyperplasie hervorgerufen.Es kommt zu Hypercalcämie,Hypercalcurie und Hypophosphatämie.

Beim sekundären Hyperparathyreoidismus,der eine Folge schwerer Nierenerkrankung ist (Posey und Ritchie;Smeenk und Vink),sind dagegen der Phosphor- und Rest-N-Gehalt im Serum vermehrt,der Calciumspiegel ist normal oder sogar etwas erniedrigt.

Aufgrund massiver Knochenzerstörung sind Calcium und manchmal auch Phosphor im Serum erhöht (Golitz und Field);außerdem wird vermehrt Calcium im Urin ausgeschieden.

Bei der Vitamin D-Intoxikation wird vermehrt Calcium und Phosphor vom Darm absorbiert,sodaß es zur Hypercalcämie und Hyperphosphatämie kommt,obwohl auch die renale Ausscheidung erhöht ist.Ob dann aber Kalkmetastasen entstehen,hängt entscheidend von Menge und Verabreichungsdauer des Vitamin D sowie von der Funktion der Nieren ab.

Auch bei der Sarkoidose wird mehr Calcium vom Darm absorbiert; trotz Hypercalcurie ist eine Hypercalcämie die Folge.

Das Milch-Alkali-Syndrom schließlich entsteht nach länger andauernder übermäßiger Milch- und Natriumbikarbonatzufuhr.Dadurch kommt es zu Hypercalcämie und teilweise zu Hyperphosphatämie.

Durch den hohen Calcium- und Phosphorspiegel im Serum kann es zu Kalkablagerungen in inneren Organen und seltener in der Haut kommen.Lokale Alkaleszenzschwankungen im Gewebe fördern die Ausfällung der Kalksalze.

Jansen,Groeneveld und van der Meer erklärten die Entstehung von Calciumoxalatablagerungen bei primärer Hyperoxalurie folgendermaßen: durch die exzessive Exkretion von Oxalat wird die Niere geschädigt;durch die gestörte Nierenfunktion und damit verminderte Ausscheidung nimmt das Oxalat im Plasma zu und wird dann

als Calciumoxalat diffus im Körper und damit auch in der Haut abgelagert.Durch die Hämodialysebehandlung dieser Erkrankung steigt das Plasmaoxalat noch mehr,und damit nehmen auch die Ablagerungen vor allem im Herzmuskelgewebe,im Reizleitungsgewebe und in Arterien zu,was zum Tode führen kann.

Klinik

1) Anamnese

Die Erläuterungen zur Ätiologie und Pathogenese legen nahe,daß bei der Anamnese vor allem auf primären oder sekundären Hyperparathyreoidismus (Posey und Ritchie;Depaoli;Silber und McDonald),Knochenzerstörungen durch Carcinommetastasen - vor allem der Brust- und Prostatacarcinome und des Hypernephroms -,Plasmocytom,Leukämie und Osteomyelitis (Lever;Golitz und Field),auf übermäßige Zufuhr von Vitamin D sowie Milch- und Natriumbikarbonat und auf Sarkoidose zu achten ist.Daneben sollten auch Traumen (Lever),Diabetes mellitus und Tuberkulose (Silber und McDonald),Niereninsuffizienz und Urämie (Silber und McDonald;Smeenk und Vink) Beachtung finden.Bei drei Fällen wurden auch primäre Hyperoxalurie beschrieben (Smeenk und Vink;Jansen,Groeneveld und van der Meer),bei einem anderen eine nephropathische Cystinose (Kunze).

Klinische Anzeichen einer Hypercalcämie sind z.B. Schläfrigkeit, Appetitlosigkeit und Schwäche (Lever).

2) Hauterscheinungsbild

Wenn Infiltrate der Haut und des subcutanen Gewebes auftreten,so handelt es sich um klein- und großknotige,plattenartige,gelbliche,meist harte,teilweise auch weiche und fluktuierende Einlagerungen (Gertler;Musger) in Gelenknähe (Gertler),in Axillen, Leisten- und Ellenbogenbeugen,in Kniekehlen,an Oberschenkeln und Unterarmen (Lever;Smeenk und Vink;Posey und Ritchie;Depaoli), an Wangen (Lever),Fingern und Zehen (Musger).Es wurden öfters Kalkablagerungen in den Gefäßen beobachtet,die in manchen Fällen zu Nekrosen der Haut führten (Golitz und Field).

Bei Vitamin D-Intoxikation und beim Milch-Alkali-Syndrom bestehen subcutane,fluktuierende,druckempfindliche Schwellungen,beim Milch-Alkali-Syndrom auch intracutane Calciumablagerungen,was

bei Vitamin D-Intoxikation anscheinend nicht vorkommt.Bei letzterem Krankheitsbild wurde zusätzlich ein starkes,wahrscheinlich durch die Niereninsuffizienz bedingtes Jucken beobachtet (Lever).
Die Umgebung der Einlagerungen kann entzündet sein (Gertler); manchmal bricht die Haut auch auf,und ein dickflüssiges Material entleert sich (Lever;Gertler;Musger).

3) Atypische Verläufe

Solche sind aus der Literatur nicht bekannt.Manchmal sind allerdings auch Fälle von metastatischer Kalkablagerung zu beobachten,deren Ursache bisher nicht gefunden werden konnte.

4) Pathologische Anatomie der Haut

Bei der histologischen Untersuchung der Ablagerungen fand man Calcium,teils spongiosaartig,teils unregelmäßig angeordnet,in der Bindegewebsgrundsubstanz des Coriums,teilweise von Fremdkörpergranulationsgewebe umgeben (Gertler;Musger;Lever;Smeenk und Vink).Posey und Ritchie fanden in ihrem Fall Calcium und Urate im Gewebe.Die subkutanen Schwellungen zeigten ausgedehnte Nekrose und Fibrose (Lever).In seiner Untersuchung stellte Depaoli PAS-Positivität und Metachromasie in den calcifizierten Gebieten und ihrer Umgebung fest.

5) Innenorganbefunde

Metastatatische Kalkablagerungen kommen hauptsächlich in inneren Organen wie Lungen,Magen,Lumen und Tubuli der Nieren,Herz,Leber, Milz und Pankreas und in anderen Geweben wie Conjunctiva und Cornea (besonders bei Vitamin D-Intoxikation und Milch-Alkali-Syndrom),Media der Arterien,periartikuläres Gewebe,Schilddrüse, Dura und Schleimbeutel vor (Musger;Lever;Smeenk und Vink;Golitz und Field;Kolton und Pedersen;Kunze).Im Knochen können durch Decalcifizierung eine Ostitis cystica fibrosa Recklinghausen,Deformitäten,Frakturen,Osteoporose und bei Kindern Epiphysenveränderungen verursacht werden (Lever).

6) Relevante Laboratoriumsergebnisse

Im einzelnen bestehen bei primärer Überfunktion der Nebenschilddrüse Hypercalcämie,Hypophosphatämie,Hypercalcurie und,wenn zusätzlich eine Ostitis cystica fibrosa vorliegt,eine Vermehrung

der alkalischen Phosphatase im Serum;bei sekundärer Überfunktion der Parathyreoidea sind neben einer Acidose des Serums Rest-N,Phosphor und alkalische Phosphatase im Serum erhöht (Smeenk und Vink);bei massiver Knochenzerstörung besteht eine Hypercalcämie und eine Hypercalcurie,zusätzlich kann der Phosphorspiegel erhöht sein,was auch für die alkalische Phosphatase gilt.

Bei Vitamin D-Intoxikation sind Calcium- und Phosphatspiegel im Serum erhöht,obwohl Calcium und Phosphor vermehrt ausgeschieden werden;beim Milch-Alkali-Syndrom sind neben einer Erhöhung des Rest-N eine Hypercalcämie und gelegentlich auch eine Hyperphosphatämie zu finden,jedoch keine Hypercalcurie.

Bei Sarkoidose schließlich kommen Hypercalcämie und Hypercalcurie vor (Lever).

7) Besondere Untersuchungsmethoden

Außer den Bestimmungen der Calcium-,Phosphor- und alkalische Phosphatase-Spiegel im Serum sollten auch Röntgenaufnahmen der Nieren,Gelenke und Knochen gemacht werden.Die Nephrocalcinosis zeigt das typische Bild fein gefleckter Calciumablagerungen, teilweise in rosettenartiger Anordnung.Die röntgenologische Darstellung der Knochen ergibt neben diffuser Ostoeporose umschriebene cystische Aufhellungen (Lever).

Diagnose

Für die Diagnosestellung ist vor allem die Beachtung der unter "Anamnese" bereits ausführlich geschilderten Krankheitsbilder wichtig.Daneben sind Traumen,Diabetes mellitus,Tuberkulose,Urämie und eventuell Hautinfiltrate zu berücksichtigen sowie Beschwerden,die durch Ablagerungen in inneren Organen oder infolge von Knochen- und Gelenkveränderungen auftreten können.

Zur Sicherung der Diagnose sollten Serumuntersuchungen auf Calcium,Phosphor,alkalische Phosphatase und Rest-N sowie Urinuntersuchungen durchgeführt werden.

Differentialdiagnose

Die metastatische Calcinose ist relativ einfach zu diagnostizieren und daher kaum mit anderen Krankheiten zu verwechseln.

Therapie und Prophylaxe

Die Therapie der metastatischen Calcinose besteht in der Gabe von phosphorbindenden Antacida (Kolton und Pedersen),bei Vitamin D-Intoxikation sowie Milch-Alkali-Syndrom sollte die Calciumzufuhr eingeschränkt werden (Lever).

In einem Fall von Calcinosis bei sekundärem Hyperparathyreoidismus wurde die Nebenschilddrüse entfernt.Die Knötchen in der Haut heilten daraufhin ab (Posey und Ritchie).

Prognose

Im Falle einer starken Schädigung der Nierenfunktion kann infolge von Urämie der Tod eintreten (Kunze).

P. Metabolische Kalkablagerungen

Häufigkeit

Die Calcinosis cutis kommt bei ein Drittel bis der Hälfte der Kinder mit Dermatomyositis vor.

In der Universitäts-Hautklinik Bonn wurden in den Jahren 1960 bis 1976 sieben Patienten mit Calcinosis cutis behandelt.

Geschlechtsverteilung

Die Calcinosis cutis wurde bisher meist bei Frauen beobachtet und kaum bei Männern (Lever;Rosenberg;Hadida und Timsit;Musger; Gertler);die Fälle der Bonner Hautklinik weisen allerdings eine andere Verteilung auf,denn hier wurden sechs Patienten und nur eine Patientin behandelt.

Altersverteilung

Die Calcinosis circumscripta tritt hauptsächlich bei Erwachsenen auf (Lever;Musger),während die Calcinosis universalis schon in der Kindheit und hauptsächlich im Jugendalter vorkommt (Lever; Musger;Hadida und Timsit).

Ätiologie und Pathogenese

Die metabolischen Kalkablagerungen haben ihre Ursache **nicht** - wie bei den metastatischen Kalkablagerungen eruiert - in einer Calcium- oder Phosphorstoffwechselstörung,sondern sie sind fast immer die Folge verschiedener Grundkrankheiten;nur gelegentlich tritt die Calcinosis cutis auch als selbständige Kollagenkrankheit auf.

Als Grundkrankheiten kommen hauptsächlich Sklerodermie, Poikilodermatomyositis, die beide zur Calcinosis universalis prädisponieren, in Betracht sowie Morbus Raynaud, Akrocyanose und ebenfalls Sklerodermie, die eine Calcinosis circumscripta zur Folge haben können (Lever; Kubiska und Schüz; Gertler).
Fälle mit Calcinosis universalis wurden auch als Teutschlaender-Syndrom (Lipocalcinogranulomatose) beschrieben. So berichtete Reich über eine Patientin mit Akrocyanose und unerklärlichen Fieberschüben, bei der dann eine "progressive Muskeldystrophie" mit fleckigem Wangenerythem, starrem Gesicht und Lymphknotenschwellungen aufgetreten war, die später durch eine Calcinosis universalis mit Kalktumoren, vor allem in der Umgebung der grösseren Gelenke, und Lymphknotenschwellungen abgelöst worden war.
Teilweise sind Fälle mit Calcinosis circumscripta Begleiterscheinungen anderer Erkrankungen - z.B. Thibierge-Weissenbach-Syndrom (Pastinszky und Rácz). Möglicherweise ist dabei eine Beteiligung der Nebenschilddrüse für das Zustandekommen der Sklerodermie wichtig. Das Thibierge-Weissenbach-Syndrom kommt vorwiegend bei Frauen vor. In der Subkutis finden sich auf den palmären und lateralen Flächen der Finger, dem Gesäß und anderen Stellen hirse- bis pfefferkorngroße, röntgenologisch nachweisbare Kalkknötchen. Manchmal bestehen gleichzeitig Hautpigmentationen und ovarielle Hypofunktion. Die Kalkablagerungen können auch in Muskeln und inneren Organen bestehen (Pastinszky und Rácz).
Bei Kindern und Jugendlichen ist eine Calcinosis cutis meist die Folge einer chronisch verlaufenden Dermatomyositis. Die Krankheit verläuft zunächst mit schubweisem Auftreten von Dermatomyositis; diffuse Verkalkungen, die oft nur im Röntgenbild zu sehen sind, schließen sich an. Schließlich sind überall Kalkablagerungen in der Haut tastbar und Fisteln wie auch Ulcerationen zu beobachten (Lever).
Calcium wird sekundär in geschädigtes, atrophisch verändertes oder stoffwechselgestörtes Gewebe eingelagert (Rosenberg; Lever; McCandless). Eine örtliche Disposition, also eine erhöhte Kalkaffinität des Gewebes, bzw. eine abnorme Tendenz zur Calciumretention und -absorption spielen sicherlich auch eine Rolle (Lever;

Musger;Marks).
Hollander bezeichnete die Calcinosis cutis als Resultat einer Entzündung oder einer metabolischen Pathologie.
In einem Fall,der von McCandless beschrieben wurde,traten Verkalkungen des subcutanen Gewebes nach Traumen und Hypothermie auf.
Syamala,Prasanthamurthy,Suseela und Ramlakshmi berichteten über zwölf Fälle von Calcinosis cutis circumscripta,die durch ein lokales Trauma hervorgerufen wurden.Primär war die Grundsubstanz verändert,die dann später verkalkte.
Bernhardt und Pawińska beschrieben den Verlauf folgendermaßen: zunächst läuft ein akuter Prozeß mit starker Zellreaktion ab, anschließend kommt es zur Kollagenisierung des Bindegewebes und zuletzt zu Ablagerung von Kalksalzen im Bereich der kollagenen Fasern.

Klinik

1) Anamnese

Anamnestisch wichtig sind die schon erwähnten Grundkrankheiten wie Dermatomyositis,Sklerodermie,Morbus Raynaud und Akrocyanose (Lever;Gertler;Marill und Hamra-Krouha;Michalowski 1969;Schmidt-Peter und Pfeil;Matner;Hochberger).Auch Lupus erythematodes, Akrodermatitis chronica atrophicans,familiäres CRST-Syndrom,Lipocalcinogranulomatose und periphere Durchblutungsstörungen (verschiedene Patienten hatten jahrelang an kalten Händen gelitten) kommen gehäuft vor (Lever;Kabir und Malkinson).Weiterhin wurden von einzelnen Patienten Traumen,Hypothermie (McCandless), Sklerödem (Marill und Hamra-Krouha),Rheumatismus,Arteriosklerose (Müller;Pöhler und Zipfel),progressive Muskeldystrophie (Beckmann und Illig),Eosinophilie und Lymphocytose (Bukhtoyarova) in der Anamnese angegeben.Oft bestehen Muskelatrophie,Gewichtsverlust und ein schlechter Allgemeinzustand (Lever).

2) Hauterscheinungsbild

Kalkablagerungen kommen in der Haut im cutanen und subcutanen Gewebe vor;sie können perforieren und sich entleeren (Lever;Musger;Gertler;Kovrizhko und Kazimirchik;Michalowski 1967;Müller). Bei der Calcinosis universalis finden sich die Ablagerungen ge-

häuft im Interstitium;sie kommen an Beinen und in Ellenbeugen,an Rumpf und Hals,selten jedoch an den Fingern vor (Musger;Lever; Hochberger;Schmidt-Peter und Pfeil).Meist handelt es sich dabei um fluktuierende Geschwülste in Gelenknähe,die zu Fistelbildung und Ulcerationen führen können und eine weißliche,dickflüssige Masse entleeren (Lever);manchmal sind auch Knoten zu beobachten (Pöhler und Zipfel).In einem Fall war die Haut mit der Unterlage verwachsen,verdickt und eingezogen (Bukhtoyarova).
Bei der Calcinosis circumscripta bilden sich harte Knoten hauptsächlich in Gelenknähe und an den oberen Extremitäten,besonders an Händen und Fingern (Lever;Musger).Krause berichtete über eine Patientin,bei der am rechten Oberarm eine den Humerusschaft schalenförmig umschließende Verdichtung festgestellt wurde.
In seiner Untersuchung über die Calcinosis des Scrotum beschrieb Browne neben Calcifikationsknoten und verkalkten Tumoren eine spezifische prätibiale Depigmentation.
Die Untersuchung von Syamala,Prasanthamurthy,Suseela und Ramlakshmi ergab,daß von der Calcinosis circumscripta vor allem Neger und andere farbige Rassen betroffen waren;bei Männern war hauptsächlich das Scrotum befallen,bei Frauen die Extremitäten.
Für die Calcinosis circumscripta bei Sklerodermie ist die folgende Trias charakteristisch: Beugekontraktur der Finger,Rarefizierung der Fingerenden und -nägel,Kalkablagerungen in den Fingerbeeren (Gertler).
Zwei Fälle von Lupus erythematodes und Calcinosis cutis - eine relativ seltene Kombination - wurden von Kabir und Malkinson geschildert.Die Kalkablagerungen waren hier vornehmlich in unmittelbarer Umgebung der entzündlichen Herde des Lupus erythematodes zu finden.
Die sieben Patienten der Universitäts-Hautklinik Bonn sollen hier ausführlicher besprochen werden:
1) ein 45jähriger Mann mit einem weißlichen,derben,flachen und scharf begrenzten Knötchen am rechten Ohrläppchen.Die histologische Untersuchung ergab im oberen bis mittleren Corium eine umschriebene Fremdkörperanhäufung aus kleineren baso-,teils basoeosinophilen,fast homogenen Substanzen (Kossa-positives Material)

und wenig perivaskulärem Infiltrat.
2) ein 70 Jahre alter Patient mit einem Diabetes mellitus,der über dem linken Rippenbogen am Rücken einen kinderhandtellergroßen indurierten Bezirk mit randständiger Abszeßbildung aufwies.Schon seit zwanzig Jahren hatten Veränderungen am Rücken bestanden.Im Röntgenbild konnten Kalkeinlagerungen im linken Lungenhilus und eine schollenförmige Kalkplatte oberhalb der linken Beckenschaufel dorsal festgestellt werden.Die Histologie ergab eine plasmazelluläre,teils abszedierende Entzündung und eine lokalisierte Calcinose.
3) ein 28 Jahre alter Patient mit plattenförmigen Kalkeinlagerungen in den Weichteilen unterhalb der Ohren beiderseits und einer Kalkeinlagerung im linken Oberfeld der Lunge.Der Patient litt außerdem an einer Porphyria congenita Günther.Ein status varicosus wurde festgestellt.
4) ein 24jähriger Patient,der seit drei Jahren am Scrotum Knötchen bemerkt hatte.Sie wurden exzidiert und histologisch untersucht;es fand sich eine umschriebene Calcinose mit nur geringer Fremdkörperreaktion am Rande.
5) eine 14 Jahre alte Patientin;seit zwei Jahren bestanden fleckförmige Veränderungen an Händen und Knien und seit einigen Monaten derbe Knoten am Ellenbogen;zeitweise waren Fieberschübe, eitrige Anginen und kolikartige Bauchschmerzen aufgetreten.Bei der Untersuchung fand man an den Oberlidern,an den Streckseiten der Ellenbogen,an Knie und Fingergelenken unregelmäßig begrenzte, weißlich bis lividrote atrophische Herde mit Teleangiektasien und Pigmentverschiebungen.An den Ellenbeugen und an der Beugeseite des vierten Fingers rechts fielen außerdem knotenförmige Kalkablagerungen auf.Außerdem war die grobe Kraft vermindert,d.h. auch die Muskulatur war betroffen.Die BSG war leicht beschleunigt und die γ-Globuline gering vermehrt.Es wurde mit Primobolan (5mg/die) behandelt.Es wurde die Diagnose "Dermatomyositis mit Calcinosis der Haut und Muskulatur" gestellt.Die Patientin wurde immer wieder zur Kontrolle in der Hautklinik vorgestellt.Ein Jahr später fanden sich noch vereinzelt Kalkeinlagerungen im Bereich der Ellenbogen.Die grobe Kraft war nicht mehr vermindert.

Nach zwei Jahren konnte im Röntgenbild der beiden Ellenbogen eine Zunahme der Verkalkungen in den Weichteilen festgestellt werden. Wiederum ein Jahr später waren mehrere Knoten an Ellenbogen, Unterarmstreckseiten, Hohlhänden und Knien dazugekommen. Die serologische Untersuchung ergab eine Verminderung des IgA (10mg%) und eine leichte Erhöhung des IgM (310mg%). Inzwischen hatte sich eine euthyreote Struma diffusa gebildet. Die Dermatomyositis befand sich in einer nicht-aktiven Phase. Bei der nächsten Untersuchung (ein Jahr später) zeigte sich eine Entzündung der Verkalkungen an den Händen und Unterarmen. Im Röntgenbild war zwar keine Volumenzunahme, aber eine Verdichtung der Verkalkung im Bereich des Ellenbogengelenks zu sehen. Histologisch fand man eine lokalisierte Calcinose, teilweise mit einer Fremdkörperreaktion.

6) ein 50jähriger Mann, der seit einem Jahr im rechten Glutaeus einen Tumor bemerkt hatte. Der hühnereigroße Tumor war derb, glatt begrenzt und stark druckempfindlich. Bei der histologischen Untersuchung wurde ein verkalktes Granulom festgestellt. Die Therapie bestand in Antibiotikum-Gabe.

7) ein 50 Jahre alter Patient mit einem Tumor unterhalb des rechten Auges. Im Gewebe zeigte sich eine Calcinose mit Fremdkörperreaktion und einem kleinen Basaliomherd. Nach der Exzision wurde eine Nachbestrahlung durchgeführt.

3) Atypische Verläufe

In der Literatur wurden einige bemerkenswerte Fälle beschrieben, so zum Beispiel ein Fall von Katzenellenbogen und Sandbank: dabei handelte es sich um einen 5 1/2jährigen Jungen mit generalisierter Calcinose in Haut und Weichteilen, der seit dem fünften Lebensmonat eine Neigung zu rezidivierenden Fieberschüben mit Heiserkeit und Ödeme der Mundschleimhaut aufwies und bei dem Hepato-Splenomegalie, Lymphadenopathie, Anämie und Hyper-γ-Globulinämie vorlagen; dies alles konnte keinem Krankheitsbild eindeutig zugeordnet werden.

Bei einem weiblichen Säugling, der nach der Geburt diffuse Infiltrationen der Haut an Rumpf und Gliedmaßenwurzeln aufwies, wurde als möglicher Faktor die Fettleibigkeit der Mutter und das Über-

gewicht des Kindes selbst angenommen (Huriez,Desmons,Ponte, Bonte und Bombart-Thoreux).
Auch über idiopathische Calcinose im Kindesalter liegen Berichte vor,so über Calcinose des Scrotum (Shapiro,Platt und Torres-Rodriguez),der Testes und der Haut (Santos;Serre,Izarn,Simon,Sany, Baldet und Privat).
Hornstein schilderte den Fall eines 19 Monate alten Mädchens - eine Frühgeburt,die mit Sauerstoff beatmet worden war -,bei dem sich einige Monate nach der Geburt am rechten Arm eine Verhärtung gebildet hatte.Diese Veränderung dehnt sich auf die Streckseite und auf den Stamm über dem Gesäß aus.Zur Zeit der Untersuchung waren am Arm spangen- und plattenförmige,gelblich durchschimmernde,mit der Oberhaut verbackene,steinharte Einlagerungen zu sehen.Röntgenaufnahmen und Histologie ergaben typische Kalkeinlagerungen.Als Ursache wurde eine labile Kreislaufstörung im Fettgewebe mit abnormer (prä-)statischer Histolyse und Fettgewebsnekrose angenommen.Als weiterer Faktor wären enzymatische Dysregulationen im Fettgewebe zu erwähnen.
Michalowski (1967,1962) berichtete über einen 31jährigen Patienten,bei dem sich auf dem Boden einer seit mehr als zwanzig Jahren bestehenden Sklerodermie en plaques am linken Fuß und am Unterschenkel ein Stachelzellenkrebs entwickelte;das linke Bein wurde daher amputiert.Zu dieser Zeit bestand am rechten Bein eine Calcinose.Drei Monate später hatte sich auch im oberen Drittel der Beugeseite des rechten Unterschenkels ein Carcinom entwickelt,weshalb auch das rechte Bein amputiert werden mußte. Die Morphaea umfaßte Hände,Unterarme,Unterbauch,die untere Brustgegend,die Kreuzbein- und Lendengegend und die Beinstümpfe. Außerdem wurde eine Osteoporose der unteren Epiphysen der Vorarmknochen,der Handknochen und -wurzel und eine Ankylose der Finger festgestellt.Als Ausgangspunkt der Carcinome wurden mehrere trophische Geschwürsbildungen und Narben angenommen.Michalowski schlug vor,die Sklerodermie en plaques vergesellschaftet mit Calcinosis cutis und Carcinom als Syndrom anzusehen.

4) Pathologische Anatomie der Haut

Die Kalkablagerungen finden sich in vorgeschädigtem Gewebe - in

Kutis,Subkutis und Unterhautfettgewebe (Kovrizhko und Kazimirchik;McCandless;Lever;Musger;Gertler);letzteres ist durch derbes kollagenes Bindegewebe mit Kalkherden ersetzt (Krause).Betroffen sind die teils aufgequollenen Bindegewebsfasern,an die Kalk angelagert wird (Serre,Izarn,Simon,Sany,Baldet und Privat; Lever).Histologische Untersuchungen ergaben teils körnige (Bukhteyarova),teils schollige Strukturen (Müller).Auch an den Gefäßen konnten degenerative Veränderungen festgestellt werden (Lever).

Die Ablagerungen bestehen aus Calciumphosphat-Kristallen,die im Elektronenmikroskop als plattenartige Kristalle erscheinen (Cornelius,Tenenhouse und Weber).Der Nachweis von Mucopolysacchariden gelang Johnson,Graham und Helwig und Johnson,Forbes,Graham und Gray.Außerdem konnten sie bei ihrer Untersuchung folgendes beobachten: vor dem Auftreten der Calcifizierung den Fibroblasten ähnliche Zellen mit alkalischer Phosphatase-Aktivität in der Kutis;zu den Muttersubstanzen zählen saure Mucopolysaccharide,kollagene Fasern und die Hyaluronsäure des Extrazellulärraumes.

Manchmal wurde Calciumcarbonat entdeckt (Sitadevi,Chandramohan, Ramaiah,Reddy und Reddy;Lever).Hydroxyapatit ist ein weiterer wesentlicher Bestandteil (Rosenberg;Lever).

Reddy,Reddy und Sitadevi schilderten folgende Beobachtungen: zuerst bestand eine Metachromasie der Grundsubstanz ohne Zellreaktion und Calciumablagerungen,dann nahm die Grundsubstanz Calciumapatitkristallstruktur an und schließlich kam es zu Ablagerung von Calciumapatit.

Bei verschiedenen Untersuchungen ergab sich das gleiche Verhältnis von Calcium zu Phosphor und von Calciumphosphat zu Calciumcarbonat wie im normalen Knochen,in dem es ja auch zu Apatitbildung kommt (Lever).

Cornelius,Tenenhouse und Weber stellten bei elektronenmikroskopischen Aufnahmen fest,daß die Calciumphosphatablagerungen parallel und tangential zu den Kollagenfibrillen lagen,die in den Ablagerungsmechanismus miteinbezogen sind.

5) Innenorganbefunde

Gewöhnlich finden sich bei der metabolischen Calcinose keine Kalkablagerungen in inneren Organen (Musger;Serre,Izarn,Simon, Sany,Baldet und Privat;Rosenberg);bei einem Patienten mit Lipocalcinogranulomatose wurden allerdings Riesenzellgranulome in Leber,Niere,Lungen und Milz und ausgeprägte sklerotische Prozesse der serösen Häute beschrieben (Kovrizhko und Kazimirchik). Meist jedoch kommt es zu Kalkablagerungen im interstitiellen Bindegewebe der Muskeln,z.B. der Glutaei (Hochberger),und in Sehnenscheiden,also in Gelenknähe (Lever;Musger;Pöhler und Zipfel;Gertler).In einem Fall kam es sogar zu metaplastischer Entwicklung von Knochen und blutbildendem Knochenmark (Krause).

6) Relevante Laboratoriumsergebnisse

Die Werte für Calcium und Phosphor im Serum sind normal (Gertler;Musger;Lever;Rosenberg;Marks);gelegentlich kann durch sekundäre Bilanzstörungen Calciumretention auftreten (Lever;Marks). Die alkalische Phosphatase ist bei Verkalkungen von frischem nekrotischem Gewebe erhöht (Lever;Sitadevi,Chandramohan,Ramaiah, Reddy und Reddy),bei Verkalkung in sklerotischem hyalinen Bindegewebe normal (Lever;Marks;Sitadevi,Chandramohan,Ramaiah,Reddy und Reddy).

Schmidt-Peter und Pfeil fanden bei ihrer Patientin mit Dermatomyositis und universeller Calcinose eine Erhöhung von Aldolase, LDH und MDH.

Eine vermehrte Aktivität der sauren Phosphatase im Gewebe,möglicherweise im Zusammenhang mit der Zahl der Riesenzellen zu sehen,stellten Sitadevi,Chandramohan,Ramaiah,Reddy und Reddy bei ihren Patienten fest.

7) Besondere Untersuchungsmethoden

Außer der histologischen Untersuchung sind keine besonderen Untersuchungen nötig,da es sich ja nicht wie bei den metastatischen Kalkablagerungen um Calcium- bzw. Phosphorstoffwechselstörungen handelt.

Diagnose

Für die Stellung der Diagnose ist die Feststellung der verschiedenen möglichen Grundkrankheiten wie Sklerodermie,Poikiloderma-

tomyositis,Morbus Raynaud und Akrocyanose,aber auch das Vorkommen von Lupus erythematodes,Akrodermatitis,CRST-Syndrom,Lipocalcinogranulomatose,periphere Durchblutungsstörungen und anderen unter "Anamnese" bereits erwähnten Krankheiten wichtig. Kalkablagerungen in Haut,Muskeln und Sehnenscheiden sind durch die histologische Untersuchung leicht zu eruieren.

Differentialdiagnose

Auch bei den metabolischen Kalkablagerungen können kaum Verwechslungen mit anderen Krankheiten vorkommen.

Therapie und Prophylaxe

Die Dermatomyositis wird mit Corticosteroiden und ACTH behandelt,was eventuell auch einen Einfluß auf die Kalkablagerungen hat (Lever;Marill und Hamra-Krouha;Schmidt-Peter und Pfeil). Außerdem wurden Prednison (Schmidt-Peter und Pfeil),Anabolica (Marill und Hamra-Krouha),Dinatriumetidronate (Dinatriumäthan-1-hydroxy-1,1-diphosphonat) (Rabens und Bethune),Diphosphat und Aluminiumhydroxid (Hollander;Rosenberg) empfohlen sowie Cellulosephosphat zur Verminderung der Calciumresorption vom Darm (Marks) und Probenecid (Rosenberg).Mit kalkarmer Diät,Ansäuerung,Durchblutungssteigerung,Versenaten,Follikelhormon und Titriplex III-Infusionen versuchte Müller eine Besserung zu erreichen.Auch Edathamil,das zur Behandlung der Sklerodermie angewandt wird,verspricht eine mögliche Einwirkung auf die Calcinose (Winder und Curtis).

Für die Therapie könnte die Untersuchung von Selye,Cantin und Jean interessant sein,in der eine experimentelle Calcinosis cutis durch Verabreichung der lathyrogenen Verbindung AAN verhindert werden konnte.

Daneben sollte auch die physikalische Therapie nicht außer acht gelassen werden (Lever).

Prognose

Die Prognose der Calcinosis universalis ist nicht sehr gut;die Kalkablagerungen werden nur selten völlig zurückgebildet und meist bleibt eine Muskelatrophie bestehen (Lever).Es kommt öfters zu Todesfällen (Lever;Marill und Hamra-Krouha).Gelegentlich kann der Verlauf aber auch milde sein.

Die Calcinosis circumscripta ist weniger ernst,meist nimmt sie einen guten Verlauf (Rosenberg;Serre,Izarn,Simon,Sany,Baldet und Privat;Lever).

C. Dystrophische Kalkablagerungen

Die dystrophischen Kalkablagerungen machen einen Großteil der drei Verkalkungsarten aus.

Häufigkeit

Genaue Angaben gibt es nicht;die Calcinosis beim varicösen Symptomenkomplex ist relativ häufig;Moretti und Crovato ermittelten bei 67% der Patienten mit Phlebektasien oder postphlebitischem Syndrom Verkalkungen.

In der Bonner Universitäts-Hautklinik wurden zwischen 1960 und 1976 sechs Patienten mit dystrophischen Kalkablagerungen behandelt.

Geschlechtsverteilung

Nach Lever sind meist Frauen von der Krankheit betroffen. Moretti und Crovato konnten in ihrer Untersuchung allerdings keine signifikanten Geschlechtsunterschiede feststellen.

Altersverteilung

Die solitäre noduläre Calcinosis kommt meist bei Kindern,aber auch bei Erwachsenen vor (Son und Kim;Lever).Von der Calcinosis beim varicösen Symptomenkomplex ist keine bestimmte Altersgruppe betroffen (Moretti und Crovato).

Ätiologie und Pathogenese

Bei dystrophischen Calcinosen handelt es sich um Einlagerungen von Kalksalzen in verändertem oder absterbendem Gewebe (Gertler) - so z.B. in Tumoren wie Atherome,Angiome und Lipome - und in das sogenannte Malherbesche Epitheliom (Gertler;Lever;Kubiska und Schüz),in chronische Granulationsgewebe (Lever),in Ulcera,Narben und minderdurchblutetes Gewebe (Gertler;Lever;Murphy;Kubiska und Schüz;Paschoud;Moretti und Crovato).

Eine Störung des Calcium- und Phosphorstoffwechsels besteht nicht (Gertler;Miura,Akiba,Saito,Seiji,Tanaka und Okada). Munster,Bruck,Johns,von Prince,Kirkman und Remig und auch Murphy erwähnten ausgedehnte Verbrennungen als Ursache der Verkal-

kungen bei ihren Patienten.
In vier Fällen bewirkten Injektionen,einmal als Therapie der Phlebitiden (Paschoud),das andere Mal Injektion von Triamcinolon-Hexacetonid wegen eines bakteriellen Ekzems (Baden und Bonar),im dritten Fall Injektionen von 2%iger CaCl-Lösung,Ringer-Lösung und Calciumsalz-haltigen Lösungen nach einer Herzoperation (Miura,Akiba,Saito,Seiji,Tanaka und Okada) und im vierten Fall intravenöse Gabe von Calciumgluconat (Ramamurthy,Harris und Pildes) Kalkablagerungen in der Haut.Im letzteren Fall bildeten sich die Calcifikationen nach Gabe von Antibiotika völlig zurück.
Zusammenfassend kann man mit Kubiska und Schüz die dystrophischen Verkalkungen als Endstadium verschiedener pathologischer Veränderungen nach regressiver Dystrophie bezeichnen.

Klinik

1) Anamnese

Da die Ursache der Kalkablagerungen in verschiedenen pathologischen Veränderungen besteht,muß in der Anamnese nach Tumoren und chronischen Krankheiten,die ein Granulationsgewebe zur Folge haben,nach Zeichen der postphlebitischen Stauung wie Varizen und Ulcerationen (Pöhler und Zipfel) sowie nach vorangegangenen schweren Verbrennungen geforscht werden.Auch an Injektionen,die eine Verkalkung verursachen können,muß gedacht werden.
In einzelnen Fällen wurden Akrozyanose,Mitralstenose (Smeenk), Hyperthyreose (Balabanow und Georgiewa) und epidermale Cysten und Haarfollikeltumoren (Browne) beobachtet.

2) Hauterscheinungsbild

In der Folge des varicösen Symptomenkomplexes kommt es zu Kalkablagerungen vorwiegend an der Medianseite des Unterschenkels und im Gebiet der Venae saphenae magna et parva.Die Kalkkonkremente liegen meist am Grund von Ulcerationen von fistulösem Aussehen.Gelegentlich können spontan Kalkkörner austreten (Lever).Indurationen des subcutanen Gewebes mit multiplen kleinen Erosionen,in deren Tiefe verkalkte Fragmente liegen,wurden ebenfalls beschrieben (Paschoud).
Die solitäre noduläre Calcinosis äußert sich in einzelnen,klei-

nen,harten,gelblich-weißen,verrukösen Knoten (Son und Kim) in verschiedenen Körperregionen,zum Beispiel im Gesicht (Balabanow und Georgiewa;Son und Kim),am Ellenbogen (Smeenk) oder in einem Cornu cutaneum (vielleicht ein calcifiziertes Schweißdrüsen-Hamartom) (Colomb,Valignat und Latarche).Die Ursache konnte bisher noch nicht geklärt werden.
Auch Haarfollikel und Talgdrüsen können verkalken (Balabanow und Georgiewa).
Von Murphy und Munster,Bruck,Johns,von Prince,Kirkman und Remig wurden nach Verbrennungen verkalkte Gebilde in einem Narben-Ulcus und heterotopische Calcifikationen am Ellenbogengelenk beschrieben.
Kalkablagerungen im Zusammenhang mit dem Ehlers-Danlos-Syndrom kommen als derbe,freibewegliche,subcutane Knoten von weniger als einem Zentimeter Größe vor (Lever).Auch nach Injektionen können sich kleine,harte Knötchen bilden (Baden und Bonar).
An der Universitäts-Hautklinik Bonn wurden sechs Patienten vorgestellt;dabei handelte es sich um folgende Fälle:
1) eine 57jährige Patientin mit einer kleinhandtellergroßen eingezogenen Narbe an der linken Halsseite mit Teleangiektasien und Pigmentverschiebungen;im Zentrum der Narbe fiel ein erbsgroßer derber Tumor auf.Die histologische Untersuchung ergab eine herdförmig aufgelockerte Orthohyperkeratose,in der akanthotischen Epidermis unregelmäßig angeordnete und gestaltete Stachelzellen mit intrazellulärem Ödem und eine hydropische Degeneration in der Basalschicht.Im oberen Corium lagen viele,disseminierte,reiskorngroße,homogene,basophile Substanzen.Im mittleren und unteren Corium fanden sich einige große,ovale,basoeosinophile,faserige Strukturen dieser Substanz,die von dicken, kernarmen Bindegewebselementen abgekapselt waren,mit zentralem, basophilem,schaumigem Material oder leeren Höhlen.Daneben war ein geringfügiges Fremdkörpergranulom vorhanden und im unteren Corium ein umschriebenes,lympho-histiofibrocytäres Infiltrat. Dies alles ließ auf eine Calcinosis schließen.
2) ein 76 Jahre alter Mann,der sieben Jahre zuvor beide Ohren erfroren hatte;danach traten beiderseits teils scharf begrenzte,

teils flächenhafte,weißlich schimmernde Veränderungen mit derber Konsistenz auf,die im Röntgenbild als cystische,kalkdichte Verschattungen - einer Verknöcherung des Knorpels entsprechend - erschienen.
3) ein 34jähriger Patient mit weiß-gelblichen Knötchen im Gesicht,hirsekorngroßen,harten Talgcystchen.
4) ein 11 Monate altes Mädchen mit einer kleinkirschgroßen,sehr derben,auf der Unterlage verschieblichen Geschwulst,über der die Haut leicht gerötet war.Dabei handelte es sich um eine verkalkte Talgcyste mit beträchtlicher Fremdkörperreaktion.Der Tumor wurde operativ entfernt.
5) eine 8 Monate alte Patientin,die vor dem rechten Ohr eine erbsgroße,bläuliche,gut mit der Haut verschiebliche Geschwulst aufwies.Die histologische Untersuchung ergab ein verkalkendes sogenanntes Malherbesches Epitheliom,das exzidiert wurde.
6) eine 67jährige Patientin,die seit vielen Jahren an Ulcus cruris litt.Bei der Untersuchung wurden eine Calcinosis cutis des rechten Unterschenkels mit Ulcus cruris und eine Kniegelenksankylose festgestellt.Das Ulcus wurde mit antibiotikumhaltigen Externa und Bor-PZo behandelt;daraufhin heilte es langsam ab.In den darauffolgenden Jahren traten immer wieder Ulcera auf,und die Patientin wurde auch immer wieder stationär behandelt.Im Röntgenbild des rechten Unterschenkels wurde eine starke Calcinose mit Ulcerationen diagnostiziert.Außer den Antibiotika wurde zur Durchblutungsförderung und Entzündungshemmung Rexiluven verabreicht.
Einige Jahre später war es im Unterhautgewebe und auch in den großen Arterien beider Unterschenkel zu massiven Kalkeinlagerungen gekommen.Im Belag des Geschwürs fanden sich zahlreiche, streichholzkopfgroße,gelbliche Kalksplitter.Teilweise waren die Unterschenkel ödematös.Das Cholesterin im Serum war erhöht und die Calcium-Ausscheidung im Urin etwas vermindert.Die Calcinose war wohl auf die jahrelangen rezidivierenden Phlebitiden zurückzuführen.Um die periphere Durchblutung anzuregen,wurden Venoruton,Actihaemyl-Injektionen und Complamin retard verordnet. Schließlich hatten sich Altersdiabetes,Herzinsuffizienz,Coro-

narsklerose,Spondylosis deformans und Coxarthrose entwickelt.

3) Atypische Verläufe

Bisher wurde noch nicht über Besonderheiten berichtet.

4) Pathologische Anatomie der Haut

Histologische Untersuchungen ergaben Ablagerungen von Calciumhydroxyapatit und Calciumphosphat (Baden und Bonar;Lever).In den Ablagerungen nach Injektionen von Triamcinolon-Hexacetonid wurde ein abgewandeltes,der Injektionssubstanz strukturell noch ähnliches Steroid gefunden (Baden und Bonar).

In einem bereits erwähnten Fall (Paschoud) war die Derma durch Granulationsgewebe ersetzt,das von Fibrocytenbündeln und Makrophagen gebildet wurde;daneben konnte folgendes beobachtet werden: Kapillarneubildung,polymorphe Leukocyten,Plasmocyten,Lymphocyten,unregelmäßige Kalkkonkremente,Narbengewebe mit hyalinisierten Kollagenfasern und Abszesse.Beim Pseudoxanthoma elasticum wird Kalk an den degenerierten elastischen Fasern abgelagert (Lever).

Die histologische Untersuchung der Knötchen beim Ehlers-Danlos-Syndrom zeigte,daß diese -von einer fibrösen Kapsel umschlossen - aus nekrotischen,teils verkalkten Fettzellen sowie einigen Fremdkörperriesenzellen bestanden (Lever).

5) Innenorganbefunde

Bei den dystrophischen Kalkablagerungen sind innere Organe nicht betroffen.

6) Relevante Laboratoriumsergebnisse

Über die Ergebnisse der histologischen Untersuchung wurde oben berichtet.Im Röntgenbild sind teils disseminierte diffuse,teils streifenförmige oder wurmartig gewundene Ablagerungen von Kalk zu sehen (Lever).

In einem Fall bestand eine Calcämie von 4,8mg (Paschoud).

7) Besondere Untersuchungsmethoden

In Frage kommen histologische Untersuchungen (auch mit der Kossa'schen Färbung),Röntgenaufnahmen und phlebographische Untersuchungen (Lever).

Diagnose

Auf die bereits unter "Ätiologie und Pathogenese" und "Anamnese"

erwähnten Veränderungen wie Tumoren,varicöser Symptomenkomplex, Verbrennungen,Narben und Granulationsgewebe soll hier nochmals hingewiesen werden.Knötchen in der Haut und andere Kalkeinlagerungen können durch histologische Untersuchung und Röntgenaufnahmen identifiziert werden.

Differntialdiagnose

Auch bei den dystrophischen Kalkablagerungen können,wie schon bei der metastatischen und bei der metabolischen Calcinose,kaum Verwechslungen mit anderen Veränderungen auftreten.

Therapie und Prophylaxe

Manchmal ist zu einer operativen Entfernung der Kalkkonkremente zu raten (Lever).

Prognose

Was den Verlauf der Krankheit anbetrifft,so liegen keine spezifischen Ergebnisse vor.

Carotinose

Definition

Ablagerungen von Carotinoiden in der Haut machen das Krankheitsbild der Carotinosis aus.

Nomenklatur

Die Carotinosis wird auch als Xanthosis oder Aurantiasis cutis Baelz bezeichnet.

Nach den Ursachen teilt man sie in die Carotinosis infolge exzessiver Einnahme von Carotinoiden und in die Carotinosis infolge erhöhter Serum-Lipoidwerte ein.

Häufigkeit

Die Krankheit ist sehr selten;in der Literatur waren keine genauen Angaben zu finden.

An der Universitäts-Hautklinik Bonn wurde in den Jahren 1960 bis 1976 kein Patient mit einer Carotinose vorgestellt.

Geschlechts- und Altersverteilung

Das Auftreten von Carotinablagerungen ist unabhängig von Geschlecht und Alter;meist sind aber Säuglinge betroffen,da diesen besonders viel Carotinoide mit der Nahrung zugeführt werden.

Ätiologie und Pathogenese

Die Carotine kommen in Nahrungsmitteln wie Mohrrüben,Apfelsinen,Spinat und Salat vor.Sie sind lipoidlöslich und werden daher in Anwesenheit von Gallensalzen und Fetten im Darm resorbiert und im Serum an Lipoproteine,vor allem an ß-Lipoprotein, gebunden.Hauptsächlich in der Darmschleimhaut,aber auch in der Leber findet die Umwandlung der Carotine durch Carotinase in Vitamin A statt.Carotinoide werden nicht in Urin oder Schweiß ausgeschieden;überschüssiges Carotin,das nicht zur Vitamin A-Bildung benötigt wird,wird entweder oxydiert oder abgelagert.

Die Xanthophylle,neben den Carotinen die zweite Untergruppe der Carotinoide,kommen in den gleichen Nahrungsmitteln vor wie die Carotine und zusätzlich in Butter und Eigelb.Nicht alle Xanthophylle,sondern nur Myxoxanthin und Kryptoxanthin sind Vorstufen des Vitamin A.Auch Lycopin,der Farbstoff der Paprika und der Tomate,wird nicht in Vitamin A umgewandelt,kann aber zu einer der

Carotinosis ähnlichen Hautverfärbung führen,die allerdings etwas dunkler ist;außerdem fand man in den Leberzellen einer Patientin mit Lycopinämie zahlreiche gelbliche Granula,was auf eine Ablagerung des Lycopins in der Leber hindeutete.
Reisch berichtete sogar über einen Fall von Aurantiasis nach Genuß von Safran.Die Pigmentation war durch α-Crocetin,einen Teil des Safranfarbstoffes,hervorgerufen worden.
Der hohe Carotinspiegel bei der Carotinosis ist das Ergebnis des Zusammenwirkens dreier Faktoren: der Carotinzufuhr mit der Nahrung (Albrecht-Nebe,Meffert und Gaul),der Resorption im Darm und der Löslichkeit im Serum.Die Löslichkeit des Carotins wiederum hängt von dessen Lipoidgehalt ab,d.h. je höher der Serumlipoidspiegel,desto höher ist auch der Carotinspiegel (Lever); aus diesem Grunde erfolgt die oben erwähnte Unterteilung in die alimentäre Carotinosis und in die Carotinosis infolge erhöhter Serumlipoidwerte (im folgenden Lipoid-Carotinosis genannt).
Durch den hohen Lipoidspiegel erhöht sich die Bindungsfähigkeit des Serums für Carotinoide.Daher ist der Carotinspiegel bei gleicher Zufuhr von Carotinoiden höher als bei normalen Personen und eine Carotinosis tritt bei niedrigerer Carotinmenge in der Nahrung ein als bei der Carotinosis infolge exzessiver Zufuhr von Carotinoiden.

Klinik

1) Anamnese

Während die alimentäre Carotinosis bei sonst völlig gesunden Personen auftritt,besteht bei Patienten mit Lipoid-Carotinosis ein erhöhter Lipoidspiegel im Serum,meist als Folge von Diabetes mellitus,Myxödem,primärer hypercholesterinämischer Xanthomatose oder Nephrose.

2) Hauterscheinungsbild

Am deutlichsten ist die Gelbfärbung der Haut an den Handinnenflächen,den Fußsohlen und Nasolabialfalten (Lever),aber auch an Nasenflügeln und -spitze zu erkennen (Keining und Braun-Falco). Schleimhaut und Skleren sind jedoch immer frei von Verfärbungen (Pastinszky und Rácz).
Korting und Denk berichteten über eine 56jährige Patientin,die

an Rumpf, Oberarmen, Handinnenflächen, Zehen und Fußsohlen stecknadelkopf- bis 10-Pfennigstück-große, scharf und bizarr abgegrenzte, leuchtend gelbe, teils netzartig zusammenhängende, teils flächenhafte Bezirke ohne Infiltration aufwies. Die Laboruntersuchungen zeigten eine Veränderung des Gesamteiweißes und Verschiebungen in der Elektrophorese, die auf ein Nephrosesyndrom hinwiesen.

3) Atypische Verläufe

Eine Besonderheit kann man dem Bericht von Karlić und Zambal entnehmen: eine 55jährige Patientin mit Diabetes mellitus zeigte nach Zufuhr von Blutorangen eine akute bullöse Dermatose mit orangefarbenem Blaseninhalt, außerdem gelbliche Hautareale. Der Carotin- und der Vitamin A-Gehalt in der Blasenflüssigkeit waren höher als die Serumspiegel. Bei anderen Patienten mit verschiedenen bullösen Dermatosen beobachteten dieselben Autoren jedoch Carotin- und Vitamin A-Spiegel, die im Serum höher waren als in der Blasenflüssigkeit.

4) Pathologische Anatomie der Haut

Schon normalerweise kommen die Carotinoide in der Hornschicht der Haut vor (Lever). Bei der Carotinosis ist die Gelbfärbung des stratum corneum mit periporaler Verstärkung ausgeprägter und sie betrifft auch in geringem Ausmaße die übrige Epidermis.

5) Innenorganbefunde

Carotinoidablagerungen in inneren Organen sind **nicht** bekannt.

6) Relevante Laboratoriumsergebnisse

Bei der alimentären Carotinosis bestehen sowohl eine Hypercarotinämie als auch eine durch das erhöhte Angebot von Provitamin A hervorgerufene leichte Erhöhung des Vitamin A-Gehaltes im Serum.

Bei der Carotinosis als Folge eines Diabetes mellitus oder eines Myxödems ist nur der Carotinspiegel im Serum erhöht.

Die Carotinosis infolge chronischer Glomerulonephritis, Lipoidnephrose oder primärer hypercholesterinämischer Xanthomatose bewirkt sowohl eine Vermehrung des Carotins als auch des Vitamin A im Serum.

Wie schon berichtet, ist bei der Lipoid-Carotinosis der Lipoid-

spiegel im Serum erhöht.

7) Besondere Untersuchungsmethoden

Der Nachweis von Carotin im Serum gelingt schon mit der einfachen Probe von Greene und Blackford,die Lever beschrieb.Der Gehalt des Serums an Carotin kann nach der Methode von White und Gordon bestimmt werden (Lever) oder mit Hilfe der Methode der Serumabsorption nach Seely und Meyer (Albrecht-Nebe,Meffert und Gaul).

Außerdem kann man die Carotinoide in der Hornschicht der Haut spektrographisch (bei 482 m) nachweisen (Pietzcker und Kuner).

Diagnose

Neben der Verfärbung der Haut ist besonders auf erhöhte Carotinzufuhr mit der Nahrung zu achten bzw. dies in der Anamnese zu klären.

Bei erhöhtem Serumlipoidspiegel ist an eine der vier oben genannten Krankheiten zu denken.

Letztlich sollten der Carotin- und der Vitamin A-Spiegel im Serum bestimmt und eventuell die Carotinoidablagerungen spektrographisch nachgewiesen werden.

Differentialdiagnose

Zur Unterscheidung von einem Ikterus dient die einfache Untersuchung der Skleren,die bei einer Carotinosis immer frei von Verfärbungen sind.

Therapie und Prophylaxe

Bei der alimentären Carotinosis muß lediglich die Carotinzufuhr gedrosselt werden,um eine Rückbildung der Gelbfärbung zu erreichen (Albrecht-Nebe,Meffert und Gaul).Bei einer Carotinosis infolge erhöhten Serumlipoidspiegels sollte dieser durch Therapie der ursächlichen Krankheit gesenkt werden.

Prognose

Wenn die Ursache,also entweder erhöhte Carotinzufuhr oder erhöhter Lipoidspiegel,beseitigt ist,erfolgt eine rasche Rückbildung.

Gicht

Definition

Die Gicht ist eine Purinstoffwechselstörung - gekennzeichnet durch eine positive Harnsäurebilanz und Uratablagerungen.

Nomenklatur

Man unterscheidet bei der Gicht,die auch als Arthritis urica bezeichnet wird,zwei Formen: 1. die primäre Gicht - sie wird vererbt - und 2. die sekundäre Gicht - sie stellt eine Komplikation verschiedener Grundleiden dar.

Daneben gibt es Hyperurikämien,die nicht mit einer Gicht verbunden sind,so zum Beispiel bei Hyperparathyreoidismus,Ketosen und Myxödem (Kahlke,Sanwald,Schlierf und Wahl).

Häufigkeit

Mertz (1975) stellte in seiner Untersuchung fest,daß der Anteil der sekundären Hyperurikämien an der Gesamtzahl der Hyperurikämien ca. 5% beträgt.Weiterhin fand er,daß auf zehn bis zwanzig Patienten mit Hyperurikämie ein Gichtkranker kommt.

Was die Häufigkeit der Hauterscheinungen,also der Tophi anbelangt,so konnten diese in 46% der Fälle beobachtet werden.80% der Tophi waren an den Ohren lokalisiert (Lever).

An der Universitäts-Hautklinik Bonn wurden im Zeitraum von 1960 bis 1976 sieben Patienten mit Gicht vorgestellt.Davon hatten drei Patienten Gichttophi,während bei den übrigen Patienten lediglich Rötungen und Schwellungen der Vorfüße,besonders der Großzehen auftraten,und in einem Fall wurden zusätzlich die Handgelenke in Mitleidenschaft gezogen.

Geschlechtsverteilung

Die Gicht kommt vor allem bei Männern vor.Das Verhältnis Männer zu Frauen liegt etwa bei 20:1 (Kahlke,Sanwald,Schlierf und Wahl;Musger),d.h. ca. 95% der Patienten sind Männer,5% sind Frauen (Resnick,Reinke und Taketa;Lever).

Altersverteilung

Die Gicht tritt bevorzugt im Erwachsenenalter auf;das Durchschnittsalter liegt zwischen 30 und 50 Jahren (Resnick,Reinke und Taketa).Gelegentlich kann sie aber auch schon in jugendli-

chen Jahren beginnen (Lever).

Ätiologie und Pathogenese

Die primäre Gicht kommt familiär gehäuft vor und zwar bei etwa 15% der Patienten (Lever). Unregelmäßig dominant mit unvollständiger Penetranz und ohne Geschlechtsbindung wird die Disposition zur Hyperurikämie vererbt (Mertz 1975; Lever). Daher kommt es auch nur bei ungefähr 25% der Verwandten von Gichtpatienten zu erhöhten Harnsäurewerten im Serum (Lever).

Grundsätzlich kann die positive Harnsäurebilanz zwei Ursachen haben: einmal eine vermehrte Harnsäurebildung (metabolischer Typ), zum anderen eine verminderte Harnsäureausscheidung der Nieren (renaler Typ) (Lever; Mertz 1975; Musger). In 80% der Fälle fand Mertz (1975) Anomalien der renalen Harnsäureausscheidung.

Die verminderte Harnsäureausscheidung durch die Nieren ist bei der sekundären Gicht - als Folge verschiedener Grundleiden (z.B. Leukämien, Polycythämien, maligne Tumoren, Granulomatosen, primäre Nierenerkrankungen, vereinzelt auch Mycosis fungoides, Psoriasis vulgaris) - die Folge einer Niereninsuffizienz, d.h. einer vermehrten tubulären Rückresorption von Harnsäure.

Bei der primären Gicht ist die verminderte Harnsäureausscheidung idiopathisch, möglicherweise vergesellschaftet mit Störungen im Aminosäurestoffwechsel.

Bei der sekundären Gicht ist die Ursache der Hyperurikämie in einem vermehrten Turnover von vorgebildeten Purinen zu suchen, was einer vermehrten Harnsäurebildung gleichkommt (Mertz 1975; Musger). Bei der primären Gicht besteht in 20% der Fälle eine vermehrte De-novo-Synthese von Purin und erst in zweiter Linie kommt ein vergrößerter Turnover von präformierten Purinen in Frage.

Die vermehrte idiopathische Harnsäurebildung bei primärer Gicht ist verursacht durch eine erhöhte intrazelluläre Konzentration von PRPP (5-Phosphoribosyl-1-pyrophosphat) und/oder eine verminderte intrazelluläre Konzentration von Purinnukleotiden, vergesellschaftet mit verschiedenen spezifischen Enzymdefekten, zum Beispiel Mangel an HGPR-Transferase (Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase) - vollständiges Fehlen dieses Enzyms ist

für das im Kindesalter vorkommende Lesh-Nyhan-Syndrom verantwortlich -,vermehrte Aktivität von Xanthin-Oxydase,PRPP-Synthetase oder Adenin-Phosphoribosyltransferase (Mertz 1975). Zur Klassifikation der Purinüberproduzenten legte Becker Fibroblastenkulturen von 24 Patienten an und bestimmte die Generationsraten und die Konzentrationen des Phosphoribosylpyrophosphat (PRPP) und die Konzentrationen des Ribose-5-phosphat. Die Patienten waren in vier Gruppen eingeteilt: 1. 5 Kontrollpersonen 2. 5 Gichtpatienten mit normaler Tagesharnsäureausscheidung im Urin (Gichtkontrollgruppe) 3. 7 Patienten mit bekannten Enzymdefekten und exzessiver Harnsäureausscheidung - 4 Patienten mit Verlust der HGPR-Transferase und 3 Patienten mit erhöhter PRPP-Synthetase-Aktivität 4. 7 Patienten mit Gicht und exzessiver Harnsäureausscheidung ohne Abnormitäten der oben genannten Enzyme.Bei allen Patienten der Gruppen 3 und 4 überstiegen die Purin-de-novo-Synthese-Rate und die PRPP-Konzentration die Werte der Kontrollgruppen 1 und 2.Die 4 Patienten der Gruppe 3 mit HGPR-Transferase-Verlust zeigten normale PRPP-Generationsraten,die 3 Patienten mit erhöhter PRPP-Synthetase-Aktivität hatten erhöhte Generationsraten dieser Regulatorsubstanz.Alle Patienten der Gruppe 3 hatten normale Ribose-5-phosphat-Konzentrationen.Von den Patienten der Gruppe 4 wurden 2 Patienten mit erhöhter Ribose-5-phosphat-Konzentration und erhöhter PRPP-Konzentration und -Generationsrate in eine separate Untergruppe eingeordnet,da die exzessive Purinsynthese von der erhöhten Ribose-5-phosphat-Konzentration herzurühren schien,die wiederum zu einer erhöhten Verfügbarkeit des PRPP führt.Bei diesen Patienten wurden keine Abnormitäten in Bezug auf die HGPR-Transferase und die PRPP-Synthetase festgestellt. In einer Untersuchung von Emmerson,Gordon und Johnson über Uratproduktion und -exkretion bei Mitgliedern von fünf Familien mit unterschiedlichem Ausmaß des Verlusts von HGPR-Transferase stellte sich heraus,daß die hemizygoten Männer eine ständige Uratüberproduktion mit renaler Harnsäureausscheidung zeigten; bei neun Heterozygoten mit Gichtarthritis wurde die niedrigste renale Ausscheidungskapazität für Urat festgestellt - ein He-

terozygoter mit einer Nierenkolik hatte allerdings die höchste Uratclearance.Bei den Heterozygoten mit normaler Serumharnsäurekonzentration wurde die erhöhte Uratproduktion durch die Uratausscheidung ausgeglichen.
Als zusätzlicher Faktor für die Entstehung der Hyperurikämie wird von Lang,Greger,Silbernagel,Günther und Deetjen die signifikant verminderte Harnsäureaufnahme in Erythrocyten bei Gichtpatienten angeführt.Harnsäure wird im Blut auch von Erythrocyten aufgenommen,abgesehen davon,daß sie im Plasma gelöst transportiert wird.Dies hat vielleicht eine Bedeutung für den Abtransport für Harnsäure aus der Peripherie und für die Resorption aus dem Nierenmark.Durch die verminderte Aufnahme der Harnsäure in die Erythrocyten wird ein Überschreiten der Löslichkeitsgrenze für Harnsäure und damit eine Präzipitation begünstigt.Lang,Greger,Silbernagel,Günther und Deetjen vermuteten,daß auch andere Strukturen vermindert aufnahmefähig sind.
Weiterhin wurde von Orfanos und Künzig ein Fall beschrieben,bei dem nach jahrelangem Kontakt mit Blei eine Arthritis urica mit Riesentophi auftrat.Ein Zusammenhang zwischen erhöhter Bleibelastung bzw. -speicherung,Nephropathie,Porphyrinopathie und sekundärer Gicht erscheint daher wahrscheinlich.
Was nun die Entstehung der Tophi anbetrifft,so könnten sie entweder durch besondere Affinität bestimmter Gewebe für Harnsäure oder,was wahrscheinlicher ist,durch erleichtertes Auskristallisieren in wenig vascularisierten Geweben entstehen (Musger; Gertler).Sicher ist jedoch,daß die Harnsäurekristalle in unverändertes Gewebe abgelagert werden,und daß die Gewebsumwandlung sekundär erfolgt (Lever).Die Ursache der akuten Gichtanfälle ist unbekannt.Ein direkter Zusammenhang zwischen der Höhe des Harnsäurespiegels im Blut und dem Auftreten der Anfälle läßt sich nicht feststellen (Lever).

Klinik

1) Anamnese

Gicht,einer der fünf wichtigsten Risikofaktoren,ist zu mehr als 50 % mit Übergewicht,zu 40-100% mit Hyperlipidämie,zu 40-80% mit Hypertonie und zu 40-60% mit einer Störung des Kohlenhy-

dratstoffwechsels,davon zu 10-25% mit einem manifesten Diabetes mellitus,verbunden (Schneider).Auch die Konstitution spielt eine Rolle,denn bei Gichtkranken überwiegen die Pykniker und Athletopykniker.
Eine Untersuchung von Klemens,von Löwis of Menar und Borner ergab eine enge Kopplung zwischen hohen Harnsäurewerten,primärer Gicht und primärer Hyperlipoproteinämie vom Typ IV;67% der untersuchten Patienten mit primärer Gicht hatten eine solche Hyperlipoproteinämie.Weiterhin zeigte die Untersuchung,daß 77% der Fälle einen erhöhten systolischen und 67% einen erhöhten diastolischen Blutdruck hatten.
Bei der sekundären Gicht konnten Fettstoffwechselstörungen nur selten festgestellt werden (Klemens,von Löwis of Menar und Borner).Es wurden aber die folgenden,oben bereits erwähnten Grundleiden beobachtet: Leukämien,Polycythämien,maligne Tumoren,Granulomatosen und primäre Nierenerkrankungen (Musger).Gehäuft kommen nach Masszi,Horváth,Mecher und Kulcsár und Kaplan und Klatskin Psoriasis vulgaris bzw. Psoriasis und Sarkoidose gemeinsam mit Gicht vor.Eckes stellte in ihrer Untersuchung allerdings fest,daß nur eine Beziehung von Psoriasis und Sarkoidose relevant ist,nicht aber die oben beschriebene Trias.
Außer dem schon erwähnten Fall der Gicht nach langer Bleibelastung (Orfanos und Künzig) wird in der Literatur über einen Patienten berichtet,der gleichzeitig an Gicht und Ulcus cruris litt,wozu abwechselnd noch eine perniziöse Anämie und eine Polyglobulie kamen (Lukkes).
Zu beachten sind ferner Kälte,Traumen,akute Infekte,artfremdes Eiweiß und psychische Insulte als auslösende Faktoren der akuten Gichtanfälle (Musger).

2) Hauterscheinungsbild

Die Gicht kann drei Stadien durchlaufen: die asymptomatische Gichtanlage,die Gichtanfälle,zwischen denen asymptomatische interkritische Phasen liegen,und die chronische Arthritis (Lever).
Die Gichtanfälle sind zunächst meist auf ein Gelenk beschränkt, am häufigsten auf das Großzehengrundgelenk,später können mehre-

re Gelenke betroffen sein.Im Laufe der Zeit kommt es zu Uratablagerungen in vielen Gelenken und damit zu einer deformierenden Arthritis.
Sant und Dias berichteten über ein 18jähriges Mädchen,das über Schmerzen und eine Schwellung des rechten Sternoklavikulargelenkes klagte.Der Harnsäurespiegel im Serum wurde mit 11,3mg pro 100ml bestimmt,die Harnsäureausscheidung im Urin war innerhalb der Normgrenzen.Die Familienanamnese ergab keine Gichtfälle.
Außerhalb der Gelenke kommt es zur Bildung von Tophi,meist erst im chronischen Stadium.Im letzten Stadium treten kaum noch akute Anfälle auf.
Die Tophi sind gelbliche Knötchen und kommen in der Umgebung der Gelenke der Hände und Füße,an Ellenbogen,Knien,Armen und Beinen vor (Gertler;Musger;Lever);sind sie subcutan gelegen, meist an Händen und Füßen,so sind sie mehrere Zentimeter groß und von weicher Konsistenz.Die intracutanen Tophi dagegen sind nur wenige Millimeter groß und derb und befinden sich meist an der Beuge- und lateralen Seite der Finger (Lever).
Es gibt aber auch Tophi,die von Sehnen oder Schleimbeuteln ausgehen,und die am häufigsten vorkommenden Tophi an den Ohren,die vom Ohrknorpel ausgehen (Otto;Lukkes;Lever).
Über den Knötchen ist die Haut oft gespannt und atrophisch (Gertler).Manchmal kommt es zur Bildung von Riesentophi (Peyro), wie auch schon bei dem Patienten mit Bleigicht erwähnt (Orfanos und Künzig).
Tophi können Fisteln bilden,die Haut durchbrechen und ulcerieren.Piérard und Marchoul beschrieben den Fall eines 40jährigen Mannes ohne pathologische Vorgeschichte,bei dem sich nach plötzlich auftretenden Schmerzen in der rechten Großzehe eine ca. 1,5cm große Blase mit milchigem Inhalt auf vorgängig induriertem Areal über dem distalen Interphalangealgelenk des rechten Zeigefingers zeigte.Das Punktat enthielt Urat- und Harnsäurekristalle ohne Zellbeimengungen,woraus man schließen konnte, daß die Blase als Folge der Lyse eines Gichttophus entstanden war.

Abgesehen von den Tophi kommt es zu entzündlicher Rötung und oft schmerzhaften Schwellung der Umgebung der Gelenke (Musger; Angel Asomosa).
Bei einem Patienten trat zusätzlich ein allgemeiner Juckreiz und ein intertriginöses Ekzem auf (Ebner und Raab).Die Autoren weisen auf eine allgemeine Neigung der Gichtkranken zu Ekzemen hin.
An der Universitäts-Hautklinik Bonn wurden folgende sieben Gichtpatienten behandelt:
1) ein 43jähriger Patient,dessen beide Großzehen schmerzhaft geschwollen und gerötet waren.
2) ein 40jähriger Mann mit kleinen,teilweise crustös belegten Tumoren am Helix beider Ohren,die sich im Röntgenbild als homogen verschattete Knötchen zeigten,und einem kirschgroßen,harten Tumor über der linken Kniescheibe.Im Röntgenbild konnten weiterhin arthritische Veränderungen an beiden Großzehen festgestellt werden.Die histologische Untersuchung ergab eine akanthotische Verbreiterung der Epidermis unter angedeuteter Parakeratose;im Stroma zeigte sich eine lympho-histiocytäre Entzündung mit Fremdkörperriesenzellen,die ein Gebiet mit völliger homogen-hyaliner Veränderung und kristallin-streifigem Material umschloß.
3) ein 61jähriger Patient,bei dem in der Anamnese eine langjährige Psoriasis vulgaris,ein Ulcus cruris bei status varicosus und Adipositas auffielen.Im Laufe eines Klinikaufenthaltes trat ein akuter Gichtanfall im Bereich der linken Großzehe mit starken Schmerzen,Rötung und Schwellung auf.Später kam es zu Knotenbildung unterhalb des rechten medialen Fußknöchels;das Röntgenbild zeigte aber keine Auffälligkeiten.Ein Anti-O-Streptolysin-Titer von 250 I.E. wies auf einen möglichen Einfluß von A-Streptokokken hin.
4) bei einem 67jährigen Patienten mit primärer Gicht,der früher schon wegen Nierenkoliken und Abgang von sogenanntem Nierengries behandelt worden war,wurde eine Rötung und Schwellung des rechten Vorfußes,vor allem der rechten Großzehe festgestellt. Die Untersuchung ergab zusätzlich eine Adipositas,einen Status

varicosus und eine Hypertonie.Bei den Laboruntersuchungen fielen eine Dysproteinämie (Albumin vermindert,α_2-,ß- und γ-Globuline vermehrt) und ein erhöhter Anti-O-Streptolysin-Titer von 625 I.E.auf.
5) bei diesem 74jährigen Mann handelte es sich um eine Gicht mit angeschwollenen und stark schmerzenden Zehengrundgelenken.
6) ein 49jähriger Mann wies neben Varizen der Unterschenkel, Adipositas und sekundärer Anämie schmerzhafte Gelenkschwellungen im Bereich beider Fuß- und Handgelenke auf.
7) bei dem letzten Fall,einem 58jährigen Patienten,war der Anamnese zu entnehmen,daß er schon vor 15 Jahren kleine Druckstellen an Fersen und Fußballen hatte.Ein Knoten war aufgebrochen,wobei sich schmieriger Eiter entleert hatte.Akute Anfälle waren nie aufgetreten.Bei dem Patienten wurden Hypertonie,Diabetes mellitus und Adipositas diagnostiziert.Zur Zeit der Behandlung in der Bonner Universitäts-Hautklinik zeigten sich ein kleiner Gichttophus am linken Ohr,Tumoren an beiden Fersen, Großzehengrundgelenken,Knien und Ellenbogen.Die bedeckende Haut der Fersen war stark verhornt.Am linken lateralen Fußrand befand sich ein Tumor,an dessen Oberfläche (im Zentrum) eine linsengroße,runde,stark gelbliche Verfärbung der mäßig verhornten Haut beobachtet werden konnte.Nach Abheben dieser Stelle fand man einen kleinen Krater,der außerhalb des eigentlichen Tumors lag und mit einer weißlich-gelben,bröckeligen Masse erfüllt war.Die histologische Untersuchung ergab Herde von Uratansammlungen,teilweise in nadelförmiger Anordnung,von einem mit zahlreichen Fremdkörperriesenzellen durchsetzten,mäßigen Granulationsgewebe umgeben.Das Röntgenbild beider Füße zeigte Verschmälerungen der Großzehengrundgelenksspalten mit Usurierung der Gelenkflächen,wulstiger Deformierung der Köpfchen der Metatarsi I und luxuriöse Verknöcherungen im Bereich des Köpfchens des linken Metatarsale I.Die Arteriae tibiales posterior et anterior wiesen ausgedehnte Verkalkungen auf.Außerdem konnte eine Dysproteinämie (Albumin vermindert,α_2-,ß- und γ-Globuline vermehrt) festgestellt werden.

3) Atypische Verläufe

Einen ungewöhnlichen Fall von Gicht beschrieb Möslein. Ein Patient mit Gelenkrheumatismus und Quinckeschem Ödem zeigte schubweise auftretende Schwellungen im Bereich der Schultern, der Hände, Ellenbogen und eines Fußgelenkes. Die Harnsäure im Serum war erhöht. Behandelt wurde der Patient mit Antidypsin. Ein weiterer interessanter Fall wurde von Bureau, Barrière, Litoux und Bureau erwähnt. Dabei handelte es sich um einen 39-jährigen Patienten, bei dem sich über mehrere Jahre hinweg in Schüben auftretende, hypodermische Knötchen fanden. Die Schübe traten nach Anginen auf und waren von Fieber und einem erheblichen Ödem des Beins begleitet. Außer dem stark erhöhten Harnsäurespiegel (70mg%) war auch die BSG erhöht. Nach Behandlung mit Colchicin ging die Entzündung des Beins zurück. Noduläre Schübe traten nicht mehr auf. Auch die BSG hatte sich normalisiert.

4) Pathologische Anatomie der Haut

Die histologische Untersuchung ergab Natriumbiurat- oder Mononatriumuratablagerungen in Kutis und Subkutis, in Schleimbeuteln und Sehnen (Gertler); teilweise sind auch Cholesterinkristalle und saure Mucopolysaccharide zu finden. Die Ablagerungen sind von Lymphocyten, Histiocyten und Fremdkörperriesenzellen umgeben.

Die Uratkristalle werden in unverändertes Gewebe eingelagert, daraufhin kommt es zur oben beschriebenen Gewebsreaktion. Die Gewebsgrundsubstanz wird sekundär verändert (Gertler; Lever). In einigen Fällen wurde eine Verdickung der kapillären Basalmembran festgestellt (Feldman et al.).

5) Innenorganbefunde

Tophi können auch an den Herzklappen, im Rückenmarkskanal, in Sklera, Hornhaut und Augenhintergrund und in den Tarsalplatten der Augenlider vorkommen. Uratablagerungen in den Nierentubuli führen zu Pyelonephritis und arteriosklerotischer Schrumpfung. Manchmal können sich auch Uratsteine bilden. In einem Fall wurde sogar über bronchiale Tophi des rechten Oberlappens berichtet (Otto).

Was die Gelenke anbetrifft,so sind Uratablagerungen am häufigsten in den Hand- und Fußgelenken anzutreffen,manchmal auch in Ellbogen-,Schulter-,Knie-,Hüft- und Wirbelgelenken.Die Ablagerungen gehen vom Knorpel aus,dringen in den Gelenkraum und in die Knochensubstanz ein und führen zu schweren Zerstörungen. Auch die Synovialmembran,die Bänder und Sehnen sind betroffen. Durch die Gelenkzerstörungen kann es zu Subluxationen und Ankylosen kommen (Lever;Angel Ascmosa).

6) Relevante Laboratoriumsergebnisse

Bei der Gicht besteht ein erhöhter Harnsäurespiegel in Serum, Gewebs- und Gelenkflüssigkeit (Lever).Die obere Normgrenze für den Serumharnsäurespiegel liegt nach Rick bei 7,8mg% für Männer und bei 6,5mg% für Frauen.Mertz (1975) gibt den oberen Grenzwert mit 6,4mg% an.Die Werte können nur als Anhaltspunkte dienen,da der Harnsäurespiegel von Nahrung,Alter,Geschlecht und sozialer Stellung abhängt (Rick).

Bei der elektrophoretischen Untersuchung ergibt sich eine Dysproteinämie,d.h. eine Verminderung der Albuminkonzentration und eine Vermehrung der α_2-, ß- und γ-Globulinkonzentrationen (Lever;siehe Fälle der Universitäts-Hautklinik Bonn).

Daneben ist auch oft die BSG erhöht.

Orfanos und Künzig stellten bei ihrem Patienten mit Bleigicht Blei im Urin nach EDTA-Belastung fest.

7) Besondere Untersuchungsmethoden

Für die Diagnose eines Tophus ist der Uratnachweis wichtig.Der Tophus wird angestochen und ein Abstrich hergestellt,der unter dem Mikroskop betrachtet wird.Dabei lassen sich nadel- oder wetzsteinförmige Kristalle beobachten (Lever).

Urat kann man auch mit der Murexid-Probe nachweisen:dazu wird Untersuchungsmaterial mit konzentrierter Salpetersäure gemischt,erhitzt,abgekühlt und mit Ammoniak angefeuchtet.Wenn Urat vorhanden ist,entwickelt sich eine tiefviolette Farbe (Lever;Musger).

Für die histologische Untersuchung sollte die Alkoholfixierung angewandt werden,damit die Uratkristalle nicht zerstört werden. Die Kristalle zeigen im polarisierten Licht Doppelbrechung.Man

kann auch den Romeisschen Mononatriumurat-Nachweis (Kristalle färben sich olivgrün) und die Silberimprägnation (ergibt ein dichtes Gitterfasernetz) durchführen (Lever).
Neben der enzymatischen Harnsäurebestimmung im Serum mit Uricase bzw. Uricase und Katalase (Rick) gibt eventuell auch die Harnsäureclearance weitere Aufschlüsse.
Lang,Greger,Silbernagel,Günther und Deetjen empfehlen schließlich den Harnsäure-Tracer-Aufnahmetest als zusätzliches diagnostisches Mittel;dabei muß allerdings darauf geachtet werden, daß nicht später als zwei Stunden nach der Blutentnahme unter standardisierten Bedingungen gemessen wird.Außerdem muß mehrfach bestimmt werden,da Einzelbestimmungen bis zu 30% falsch positive und bis zu 30% falsch negative Ergebnisse liefern.

Diagnose

Zusammenfassend sollte auf folgende Punkte hingewiesen werden, die bei der Diagnosestellung beachtet werden müssen: familiäres Vorkommen der primären Gicht,Grundleiden wie Leukämien,Polycythämien,Granulomatosen,primäre Nierenerkrankungen,maligne Tumoren bei der sekundären Gicht;Kombination mit Psoriasis vulgaris und/oder Sarkoidose;eventuell vorhandene Enzymdefekte;zusätzlich Adipositas,Hyperlipidämie,Hypertonie,Diabetes mellitus,Hyperlipoproteinämie vom Typ IV;vorangegangene Bleibelastung.Auch an auslösende Faktoren wie Kälte,Traumen,akute Infekte und psychische Insulte sollte gedacht werden.
Zur Absicherung der Diagnose sollten die vorher beschriebenen Laboruntersuchungen wie Harnsäurespiegel,Uratnachweis,histologische Untersuchung,Murexidprobe etc. durchgeführt werden. Auch Röntgenaufnahmen können sehr hilfreich für die Diagnosestellung sein.

Differentialdiagnose

Gegenüber der traumatischen und gonorrhoischen Arthritis,der rheumatischen Arthritis,dem Lupus erythematodes,der Panarthritis nodosa und dem Reiter-Syndrom läßt sich die Arthritis urica abgrenzen durch die schlagartige Besserung der Beschwerden nach Colchicingabe und durch Nachweis der Hyperurikämie (Kahlke,Sanwald,Schlierf und Wahl;Siegenthaler).

Durch den Nachweis von Urat (im Abstrich oder mittels der Murexid-Probe) lassen sich Tophi von den Heberden'schen Knoten und den juxtaartikulären Knoten von Syphilis und Fibromen unterscheiden (Lever).

Therapie und Prophylaxe

Im akuten Gichtanfall wird Colchicin, Phenylbutazon, Prednisolon oder Indometacin verabreicht (Lever; Kahlke, Sanwald, Schlierf und Wahl; Angel Asomosa; Sant und Dias); zusätzlich können Corticosteroide gegeben werden, die jedoch nicht plötzlich abgesetzt werden dürfen, da sonst die Gefahr eines erneuten Anfalls besteht (Lever). Bei Patienten mit Gicht und Psoriasis, bei denen eine Behandlung mit Methotrexat vorgesehen ist, ist prophylaktisch Colchicin zu empfehlen, um einem akuten Gichtanfall vorzubeugen (Martin, Gordon und Wallace).

In den interkritischen Phasen und bei chronischer Gicht erfolgt dieselbe Behandlung mit Allopurinol, das die Harnsäurebildung durch kompetitive Hemmung der Xanthinoxydase vermindert (Misgeld; Kahlke, Sanwald, Schlierf und Wahl; Piérard und Marchoul; Lukkes; Ebner und Raab) zusammen mit Sulfinpyrazon (Kahlke, Sanwald, Schlierf und Wahl; Angel Asomosa) oder Probenecid, das urikosurisch wirkt (Lever; Kahlke, Sanwald, Schlierf und Wahl).

In neuerer Zeit wird als Therapie eine Kombination von 100mg Allopurinol/die und 20mg Benzbromaron/die empfohlen (Mertz 1976, 1977; Matzkies und Berg). Dadurch wird die Harnsäurekonzentration im Serum gesenkt. Während Mertz (1976) eine Steigerung der ausgeschiedenen Harnsäuremenge feststellte, konnten Matzkies und Berg dies nicht bestätigen. Der Vorteil gegenüber einer Therapie von 300mg Allopurinol/die oder 100mg Benzbromaron/die besteht erstens darin, daß die Gefahr der Nebenwirkungen durch die niedrigeren Dosen sinkt, und daß zweitens der Zwang zur Einhaltung der Induktion einer Wasserdiurese und Alkalisierung des Harns entfällt (Mertz 1976).

Griebsch und Korfmacher empfehlen bei Harnsäurewerten zwischen 6,5 und 9mg% nur eine purinarme Diät und bei Harnsäurewerten über 9mg% zusätzlich Medikamente. In ihrer Untersuchung stellten sie fest, daß Proteine eine vermehrte Harnsäureausscheidung zur

Folge haben,daß Alkohol und Fasten die renale Harnsäureausscheidung über die Erhöhung der Laktat- und Hydroxybutyratspiegel im Blut hemmen.
Auch Matzkies empfiehlt eine Diät,die in einer Einschränkung von Purinen und monomeren Kohlenhydraten und in einer Zulage von Proteinen besteht.Zusätzlich sollen die üblichen Medikamente gegeben werden.

Prognose

Die Prognose der Gicht quoad vitam ist günstig.Je früher der erste Gichtanfall auftritt,desto progressiver ist allerdings der Verlauf (Kahlke,Sanwald,Schlierf und Wahl).Das Auftreten von Nierenveränderungen kann schließlich durch Urämie oder Hypertonie zum Tode führen (Lever).

Hämochromatose

Definition

Bei der Hämochromatose handelt es sich um Ablagerungen von Hämosiderin und Melanin. André forderte als Voraussetzung für die Bezeichnung "Hämochromatose", daß das gespeicherte Pigment ein Eisenpigment ist, und daß die Speicherung in einem Organ immer mit einer Läsion dieses Organs verbunden sein muß.

Nomenklatur

Aufgrund der verschiedenen Ursachen unterteilt man die Hämochromatose in die idiopathische und in die sekundäre Form (Lever; André).

Häufigkeit

In der Literatur fanden sich keine Angaben zur Häufigkeit der Hämochromatose.

In der Hautklinik der Universität Bonn wurde im Zeitraum 1960 bis 1976 ein Patient mit sekundärer Hämochromatose behandelt. Sinniah untersuchte 13 Fälle mit idiopathischer Hämochromatose; in 92% der Fälle wurde Hautpigmentation beobachtet. Nach Lever fanden sich Hautpigmentationen in 84% bis 97% der Fälle (je nach Untersuchung).

A. Idiopathische Hämochromatose

Geschlechtsverteilung

Schon seit längerer Zeit ist bekannt, daß die idiopathische Hämochromatose bei Männern viel häufiger vorkommt als bei Frauen (Lever). Krause fand ein Verhältnis von Männern zu Frauen wie 10:1. Der Grund für diese Verteilung besteht wohl darin, daß Frauen eine übermäßige Eisenabsorption durch den Blutverlust bei Menstruation und Geburten ausgleichen können (Lever).

Altersverteilung

Der Beginn der Hämochromatose liegt im allgemeinen bei Männern früher als bei Frauen, bei denen sich die Krankheit meist erst im Klimakterium entwickelt (Lever).

Ätiologie und Pathogenese

Die Hämochromatose kommt familiär gehäuft vor;wenn auch bisher ein Vorkommen bei aufeinanderfolgenden Generationen nicht beschrieben wurde,so konnten doch bei Nachkommen Hämochromatosekranker Störungen im Eisenstoffwechsel festgestellt werden (Lever).

Die Hämochromatose wird verursacht durch eine angeborene Störung des Eisenstoffwechsels,die in einer vermehrten Eisenresorption im Darm besteht.Weniger als 1mg Eisen pro Tag wird normalerweise in Magen,Duodenum und oberem Dünndarm absorbiert. Die Regulierung der Absorption findet in den Zellen der Darmmucosa statt,die das Protein Apoferritin enthalten;dieses verbindet sich mit zweiwertigem Eisen zu Ferritin,in dem Eisen dann aber in der dreiwertigen Form vorliegt;Eisen kann also so lange von den Mucosazellen aufgenommen werden wie Apoferritin zur Verfügung steht.Vom Ferritin kann Eisen wiederum in der zweiwertigen Form an das Blut abgegeben werden;dazu ist aber ein reduzierendes System nötig,das in den Mucosazellen vorhanden sein muß und damit die Abgabe von Eisen ans Blut bzw. mit dem Wiederfreiwerden von Apoferritin die Absorption von Eisen aus dem Darm reguliert.Dies wird auch als "Mucosa-Block" bezeichnet.Im Blut wird das Eisen dann an Transferrin gebunden. Bei der Hämochromatose liegt die Störung nun in einer erhöhten Reduzierungstendenz für Eisen,sodaß mehr Eisen vom Ferritin ins Blut abgegeben wird und damit wieder mehr Apoferritin zur Eisenresorption aus dem Darm zur Verfügung steht.So kann es bei Patienten mit schwerer Hämochromatose zu einer Speicherung von bis zu 40g Eisen im Körper kommen.Das Ablagerungseisen,das über alle Gewebe verteilt ist,kommt in einer unlöslichen Form,dem Hämosiderin und in einer löslichen Form,dem Ferritin vor.Beide Formen finden für die Hämoglobinbildung Verwendung,was für die Therapie der Hämochromatose wichtig ist (siehe unter "Therapie und Prophylaxe").Auslösende Faktoren können z.B. Infekte,Hepatitis,Hunger,Gifte und Alkoholabusus sein (Musger;Stubbings). In den letzten Jahren wurden verschiedene Arbeiten über die idiopathische Hämochromatose mit zum Teil widersprüchlichen An-

sichten veröffentlicht.Schon in der Nomenklatur bestehen Unterschiede;in der deutschen Literatur wird "Ferritin" normalerweise als Bezeichnung für die Verbindung für Eisen und Apoferritin in der Darmmucosa und "Transferrin" für ein Eiweiß,an das das Eisen im Blutgebunden ist,also für die Transportform des Eisens verwendet.In der anglophonen Literatur kommen ebenfalls beide Begriffe vor;oft wird aber von "Serumferritin" gesprochen,das dem im deutschen verwendeten "Transferrin" entsprechen müßte. Cook und Finch stellten in der frühen Phase der Erkrankung vermehrt Serumeisen fest während die retikuloendothelialen Speicher noch nicht angewachsen waren.Ihre Versuche ergaben,daß im frühen Stadium die Eisenüberladung des Blutes der exzessiven Eisenabsorption entspricht.
Nach Ansicht von Cartei,Causarano und Naccarato ist der bei der primären Hämochromatose oft erniedrigte Serumtransferrinspiegel durch die bereits vorhandene Zunahme der Eisenspeicher des Körpers und eventuell durch die Leberzirrhose verursacht,d.h. die Transferrinsynthese wäre nicht von Geburt an vermindert.Nach Phlebotomie,durch die die Eisenüberladung beseitigt worden war, normalisierte sich der Serumtransferrinspiegel und blieb über länger als sechs Monate normal.Die Autoren beobachteten aber auch oft normale Serumtransferrinspiegel und Eisenbindungskapazitäten bei Patienten mit primärer Hämochromatose.
Walters,Jacobs,Worwood,Trevett und Thomson untersuchten zwei Gruppen von Patienten: 1. Patienten mit normalem Ferritinstatus und 2. Patienten mit erhöhter Ferritinkonzentration.Bei allen Patienten mit Hämochromatose war die Absorption verglichen mit den Eisenspeichern höher.Die Serumferritinkonzentration war sowohl bei den Kontrollpersonen als auch bei den Hämochromatosekranken direkt proportional zum Betrag der Eisenspeicher.Die Autoren vermuteten,daß ein Ungleichgewicht zwischen Chelatpool und Ferritinsynthese zu einer abnorm hohen Absorption führen,d. h. eine Zunahme des Chelatpools - Eisen ist während des Transports durch die intestinale Mucosa in der Chelatform gebunden - und eine Verminderung der Ferritinsynthese würden eine Zunahme des für die Transferrinbindung verfügbaren Eisens und damit

eine Absorptionszunahme hervorrufen.
Ross,Muir,Ng,Graham und Kellermeyer schrieben der Überladung der Parenchymzellen mit Eisen die Hauptrolle in der Pathogenese der idiopathischen Hämochromatose zu.Sie beschrieben auch zwei verschiedene Vererbungswege,und zwar zum einen einen autosomal rezessiven und zum anderen einen autosomal dominanten,wobei die rezessiv vererbte Hämochromatose früher beginnt und eine schlechtere Prognose hat.Dies wird durch einen qualitativ oder quantitativ unterschiedlichen Defekt erklärt,der ähnlich,aber schwerer in der phänotypischen Präsentation ist als bei der dominant vererbten Hämochromatose.Ob die Dysfunktion des RES sekundär zur Unfähigkeit der Retikuloendothelialzellen ist,das ans Transferrin gebundene Eisen zu entfernen,freies Eisen aufzunehmen oder Eisen wieder freizugeben,konnte noch nicht geklärt werden.
Wands,Rowe,Mezey,Waterbury,Wright,Halliday,Isselbacher und Powell stellten in ihrer Untersuchung fest,daß der Serumferritinspiegel nicht mit den mobilen Eisendepots korrelierte,d.h. daß keine Beziehungen zwischen Serumeisen,Eisenbindungskapazität und Transferrinsättigung bestand,daß die Bestimmung des Serumferritins also keine Hilfe für die Identifizierung von Patienten mit überladenen Eisendepots ist.
Nach Crosby gibt es für die Kombination von normalem Serumferritinspiegel und gleichzeitiger Überladung der Eisenspeicher verschiedene mögliche Ursachen: vielleicht kann der Ferritinspiegel erst ansteigen,wenn das Gewebe geschädigt ist;eventuell ist das RES die Quelle des Serumferritin.Dabei muß erwähnt werden,daß die meisten Hämochromatosekranken kein Eisen in Milz und Knochenmark speichern;weiterhin enthalten die eisenbeladenen Makrophagen bei der Hämochromatose nur wenig Eisen,und sie akkumulieren nicht in den intestinalen Villi,d.h. die Makrophagen in der Milz und die im Gewebe produzieren bei der Hämochromatose nicht ordnungsgemäß Ferritin.Dann ist aber unklar,woher das Serumferritin bei manchen Patienten mit präzirrhotischer Hämochromatose und bei allen Patienten mit fortgeschrittener destruktiver Hämochromatose kommt.Möglicherweise ist das Ferri-

tin in diesen Fällen epithelialer und nicht retikuloendothelialer Herkunft.
Für die Diagnosestellung bei Patienten mit normalem Serumferritinspiegel und gleichzeitiger Überladung der Eisenspeicher ist die Leberbiopsie ausschlaggebend.
Grundsätzlich sieht Crosby die Hämochromatose als Fehlleistung in der Kontrolle der Eisenabsorption,die durch falsche Information an das Intestinum über den Eisenverlust,durch einen Fehler in der Übermittlung oder eine ungenaue Umsetzung der Information verursacht sein könnte.Daraus würde folgen,daß die Hämochromatose eine Gruppe von Krankheiten beinhalten würde,also ein Zeichen verschiedener Störungen wäre.

Klinik

1) Anamnese

Zu den häufigsten Beschwerden gehören Diabetes mellitus (Lundblad),Gewichtsverlust und Allgemeinschwäche;wie sich aus verschiedenen Untersuchungen ergab,leiden 53% bis 80% der Patienten an einem latenten oder manifesten Diabetes (Müting und Kaufmann;Strohmeyer,Gottesbüren,Behr und Sauer).Andere häufige Beschwerden,außer der Hautpigmentierung,sind Bauchschmerzen, Atemstörungen,Beinödeme,Ascites,Verlust der Libido,periphere Neuritis,Erbrechen und Diarrhoe (Lever).Stubbings stellte fest, daß bei Patienten mit idiopathischer Hämochromatose oft der Alkoholverbrauch sehr hoch ist.Eine mögliche Erklärung für den Einfluß des Alkohols wäre,daß manche alkoholischen Getränke (z.B. Wein) einen hohen Eisengehalt haben,und daß Alkohol die Eisenabsorption aus dem Darm erhöht.

2) Hauterscheinungsbild

Vor allem die Haut des Gesichtes,des behaarten Kopfes,des Halses,der Extremitäten und des Genitales ist bläulich oder bräunlich bronzeartig pigmentiert.Daneben ist die Haut oft weich und atrophisch,die Körperbehaarung spärlich bzw. bei Männern im Bereich der Pubes horizontal,feminin begrenzt.
Die Schleimhaut ist seltener betroffen (Lever);gelegentlich kommen aber fleckförmige Pigmentierungen der Conjunctiven und der Mundschleimhaut vor.So wurde zum Beispiel über eine 37jäh-

rige Patientin mit klassischer Hämochromatose verbunden mit einer Pigmentation der Mundschleimhaut berichtet (Frantzis,Sheridan,Reeve und Young).
Außerdem fand sich in der Literatur ein Bericht über einen 64-jährigen Patienten mit drei gelben Horncysten an Nacken und Rücken,die sich zunehmend braunschwarz verfärbten (Leyden,Lockshin und Kriebel).Die histologische Untersuchung ergab eine massive Melaninvermehrung innerhalb der Cysten.

3) Atypische Verläufe

Bercovici und Leuzinger berichteten über einen Patienten mit idiopathischer Hämochromatose,der nach einigen Jahren ein Leberearcinom vergesellschaftet mit Polycythämie,Hypoglykämie,Sekretion von α-Foeto-Protein und Serumeisenabfall entwickelte. Weiterhin beschrieben Joske und Traub einen Fall von aktiver chronischer Hepatitis bei idiopathischer Hämochromatose.Daneben hatte der 38jährige Mann eine stark erhöhte SGOT,eine massive Hypergammaglobulinämie,Autoantikörper und LE-Zellen.Bei zwei seiner Verwandten wurde ein IgA-Mangel festgestellt.Die Ursache der aktiven chronischen Hepatitis lag wohl in der Leberschädigung durch Hämochromatose bei dem erblich belasteten Patienten, d.h. daß die Hämochromatose ein weiteres Agens ist - wie schon Hepatitis A und B,alkoholische Hepatitis,Medikamente und Wilson' Krankheit - ,das die immunpathologischen Mechanismen in Gang bringt,die für die Entstehung der aktiven chronischen Hepatitis verantwortlich sind.

4) Pathologische Anatomie der Haut

Histologische Untersuchungen der Haut ergaben,daß bei der Hämochromatose,wenn die Haut mitbetroffen ist,Pigment im perivasalen und die Schweißdrüsen umgebenden Bindegewebe abgelagert ist.Außerdem findet sich Pigment in der Basalschicht der Epidermis und manchmal in der Umgebung der Talgdrüsen (Lever).Ley fand eine exzessive Vermehrung des Depoteisens in fast allen Geweben,überwiegend in Form von Hämosiderin.Das in die Haut eingelagerte Eisen dürfte der Grund für die Vermehrung des Melanins sein,da das Eisen die Melaninbildung katalytisch begünstigt (Lever).

In einer neueren Untersuchung wurde ein hoher Melaningehalt der Epidermis festgestellt und damit nur das Melanin für die Pigmentierungen verantwortlich gemacht (Cawley,Hsu,Wood und Weary).1973 veröffentlichte Sinniah einen Bericht über zehn Patienten;in 50% der Fälle enthielt die Haut Melanin und Hämosiderin.
Die Epidermisdicke gilt als wesentlicher Faktor für die Farbvariationen der betroffenen Haut (Cawley,Hsu,Wood und Weary).

5) Innenorganbefunde

Von den Innenorganen ist vor allem die Leber betroffen.Die Lebervergrößerung ist ein klassisches Zeichen der Hämochromatose. Die histologische Untersuchung des Leberpunktates zeigt eine Leberzirrhose vom portalen Typ und Hämosiderinablagerungen in den Leberzellen,im periportalen Bindegewebe und nur wenig oder gar nicht in den Kupfferschen Sternzellen (Ross,Muir,Ng,Graham und Kellermeyer).
In der Magenschleimhaut findet man starke Beladung der Hauptzellen mit Eisen.
Valberg,Simon,Manley et al. stellten in ihrer Untersuchung bezüglich der Eisenanhäufung während der Initialphase der Hämochromatose eine Dissoziation zwischen Leber und Knochenmark fest.
Außerdem treten oft folgende Veränderungen auf: Splenomegalie (Musger),Pankreatitis interstitialis mit Hyperglykämie und eventuell Glykosurie (Gertler),Diabetes mellitus,Herzstörungen (durch Ablagerungen im Myokard) (Lundblad) und,wie Krause bei 37% der Patienten beschrieb,gonadale Störungen wie Hodenatrophie,Verlust der Terminalbehaarung,verminderte Potentia coeundi und Ejakulationsfähigkeit oder Azoospermie,wobei noch nicht geklärt werden konnt,ob die Ursache der Fertilitätsstörungen in einer primären Hodenschädigung durch Eisenablagerungen besteht oder in einem verminderten Östrogenabbau infolge Leberschädigung.Stubbings berichtete über eine Untersuchung von 32 Patienten mit Hämochromatose.Davon hatten 16 Patienten zusätzlich Arthritis;von diesen 16 Patienten wiederum hatten zehn Chondrocalcinosis.Stubbings berichtete weiter über andere Untersuchun-

gen von Hämochromatose-Patienten,bei denen in 24-70% der Fälle Arthritis aufgetreten war.Eine mögliche Erklärung für das Auftreten der Arthritis bei Hämochromatosekranken wäre eine aktive Hemmung der Pyrophosphatase durch Eisenablagerungen in den Gelenken.

6) Relevante Laboratoriumsergebnisse

Bei der idiopathischen Hämochromatose besteht eine Hypersideräemie,die nicht Folge des erhöhten Eisentransports,sondern des Gleichgewichts zwischen Eisendepots und Eisenionen im Blut ist. Der Serumeisenwert beträgt im Durchschnitt 220mg% (Ammann). Außerdem ist der Eisenbindungsindex,also der Grad der Sättigung des Serums mit Eisen,auf 80-100% erhöht (Normalwert 20-50%).

7) Besondere Untersuchungsmethoden

Zum Nachweis einer vermehrten Absorption von Eisen dient die orale Verabreichung von zweiwertigem radioaktivem Eisen (^{59}Fe) und Bestimmung der mit dem Stuhl ausgeschiedenen Menge.
Zur eindeutigen Diagnose dient die histologische Untersuchung des Leberpunktates,deren Ergebnis bereits bei den Innenorganbefunden beschrieben wurde.
Auch im Sternalknochenmark kann Hämosiderin nachgewiesen werden,und zwar liegt dieses in den retikuloendothelialen Zellen als grobe Körnchen.
Magenschleimhautuntersuchung und Bestimmung des Serumeisenspiegels und des Eisenbindungsindex wurden ebenfalls schon erwähnt.
Bei der histologischen Untersuchung der Haut muß daran gedacht werden,daß nicht in jedem Fall von Hämochromatose die Haut betroffen ist bzw. daß das Vorhandensein von Eisen in der Haut nicht unbedingt eine Hämochromatose beweist.Eisen kommt schon unter normalen Bedingungen in den Epithelien der apokrinen Drüsen und manchmal in den Epithelien der ekkrinen Drüsen vor. Auch in der Axillarhaut ist Eisen ein normaler Bestandteil,und in der Beinhaut finden sich oft Hämosiderinablagerungen aufgrund von Venenstauungen.
Zum Eisennachweis dient die Berliner-Blau-Reaktion oder die wesentlich empfindlichere Turnbull-Blau-Methode.

Diagnose

Zusammenfassend kann man auf folgende Punkte hinweisen,die bei der Diagnosestellung berücksichtigt werden sollten: familiäre Häufung der Hämochromatose,auslösende Faktoren wie Infekte,Hepatitis,Proteinmangel,Alkoholabusus und andere,zusätzliche Beschwerden wie Gewichtsverlust,Allgemeinschwäche,Bauchschmerzen, Atemstörungen,Fertilitätsstörungen,Erbrechen,Diarrhoe,Arthritis und Beinödeme.Bei der Untersuchung sollte auf Haut- und Schleimhautpimentierungen,Lebervergrößerung unklarer Genese, Splenomegalie,Diabetes mellitus und Herzstörungen geachtet werden.

Zur Sicherung der Diagnose sind folgende Laboruntersuchungen wichtig: Serumeisenspiegel,Eisenbindungsindex,histologische Untersuchungen des Sternalknochenmarks,des Leberpunktates und der Haut.

Differentialdiagnose

Zur Abgrenzung der Leberzirrhose bei Hämochromatose gegenüber anderen Leberzirrhosen dient die Tatsache,daß bei der Hämochromatose nicht nur die Leber,sondern viele Organe mit Eisen überladen sind.Die Pankreasbeteiligung äußert sich in der diabetischen Stoffwechsellage.Außerdem besteht oft eine Hämochromatose-Myokardose mit starker Herzvergrößerung.

Von der Hämochromatose ist auch die Hämosiderose abzugrenzen, bei der vor allem im RES vermehrt Eisen abgelagert ist,ohne daß jedoch eine Gewebsschädigung vorliegt,d.h. es besteht keine Leberzirrhose (Ammann).

Zur Unterscheidung von Anämien wie die perniziöse Anämie,die aplastische und hypoplastische Anämie dient der Eisenbindungsindex,der bei diesen Anämien wesentlich niedriger ist als bei der Hämochromatose (Lever).

Bei der Hyperpigmentierung der Haut muß an einen Morbus Addison gedacht werden,der aber leicht durch die verminderte Nebennierenrinden-Aktivität von der Hämochromatose unterschieden werden kann.

Therapie und Prophylaxe

Schon seit längerer Zeit werden wiederholte Aderlässe als ein-

zige Therapie der Hämochromatose angewandt. Lever beschrieb ein ganzes Therapieprogramm.
Da Depoteisen und Hämoglobineisen im Gleichgewicht stehen und durch die Aderlässe Hämoglobineisen entfernt wird, wird Depoteisen zur Neubildung von Hämoglobin verwandt (Ley) und dadurch die Menge des Depoteisens durch zahlreiche Aderlässe so weit vermindert, daß es zu einem Abfall des Serumeisenspiegels, zu Größenabnahme der Leber und zu Aufhellung der Haut kommen kann (Lever).
Krause empfiehlt als Ergänzung der Aderlässe oder stattdessen Desferal und zur Therapie der gelegentlich auftretenden Fertilitätsstörungen eine Testosteronsubstitution.
Vor und während des Aderlaßprogramms sollten aber Hämatokrit, Hämoglobin, Serumprotein und Serumeisen bestimmt werden (Lever; Ley).

Prognose

Die idiopathische Hämochromatose verläuft progressiv, tödlich. Im Mittel leben die Patienten noch etwas mehr als vier Jahre nach dem Auftreten der Krankheit. Meist sterben sie an allgemeiner Kachexie mit Herzinsuffizienz, was vor allem bei jüngeren Patienten häufig ist, oft im Leberkoma oder an einem primären Lebercarcinom, das recht häufig bei älteren Patienten vorkommt (Lever).

B. Sekundäre Hämochromatose

Geschlechtsverteilung

Bei der sekundären Hämochromatose besteht im Gegensatz zur idiopathischen Hämochromatose keine unterschiedliche Geschlechtsverteilung (Lever; Musger).

Altersverteilung

Schon bei Kindern kann eine sekundäre Hämochromatose vorkommen, da sich Anämien schon früh entwickeln können (Lever; Musger).

Ätiologie und Pathogenese

Die sekundäre Hämochromatose entsteht im Anschluß an andere Krankheiten (z.B. Anämien, Lebererkrankungen, häufige Bluttrans-

fusionen) (Musger).Die wichtigste Rolle bei der Entstehung spielt die Anämie,die,gleich welcher Ursache sie ist,die Eisenresorption aus dem Darm erhöht.Jede Art von Anämie,meist eine hypoplastische,kann zur sekundären Hämochromatose führen;Voraussetzung dafür ist,daß die Anämie eisenresistent ist und genügend lange dauert.Meist sind aber große Eisenmengen,die in Form von häufigen Transfusionen,aber auch oral zugeführt werden,zusätzlich nötig,um aus der sich zunächst durch Eisenablagerungen bildenden Hämosiderose eine Hämochromatose entstehen zu lassen.Die Anzahl der Transfusionen ist nicht entscheidend; oft genügen einige wenige.

Hämosiderose und Hämochromatose unterscheiden sich wohl nur quantitativ;dafür spricht der nur anfänglich bestehende Unterschied in der Eisenverteilung.Bei der Hämosiderose ist zunächst das ganze RES,bei der Hämochromatose sind nur die Parenchymzellen von Leber und Pankreas von der Eisenablagerung betroffen. Für die Stellung der Diagnose "Hämochromatose" ist letztlich das Bestehen einer Leberzirrhose ausschlaggebend (Lever;André).

Klinik

1) Anamnese

Zu den wichtigen Faktoren in der Anamnese gehören,wie schon oben erwähnt wurde,Anämie,Lebererkrankungen,hohe Eisenzufuhr und selten ein Diabetes mellitus.

2) Hauterscheinungsbild

Hautpigmentierungen kommen bei der sekundären Hämochromatose wesentlich seltener vor als bei der idiopathischen (Lever).Sie sind dann aber gleicher Art,da sich sekundäre und idiopathische Hämochromatose hauptsächlich in der Ursache unterscheiden.

Bei dem Patienten der Bonner Universitäts-Hautklinik handelte es sich um einen 44jährigen Mann,der,wie die Anamnese ergab, seit einiger Zeit an Hepatitis und Anämie litt.Die gesamte äußere Haut,besonders im Gesicht,zeigte eine bräunliche Färbung.Die histologische Untersuchung ergab in leicht atrophischer Epidermis eine deutliche Pigmentvermehrung in der unteren Schicht und im Corium bräunliche Pigmentgranula-Ablagerungen im perivaskulären und im periglandulären Bereich.Eisen war im

Gewebe mit der Berliner-Blau-Reaktion allerdings nicht nachweisbar.Da aber keine Leberzirrhose diagnostiziert werden konnte,ist es fraglich,ob es sich nur um eine Hämosiderose oder tatsächlich um eine Hämochromatose handelte.

3) Atypische Verläufe

Aus der Literatur ergaben sich keine Besonderheiten.

4) Pathologische Anatomie der Haut

Die histologischen Ergebnisse sind bei der sekundären Hämochromatose die gleichen wie bei der idiopathischen;es finden sich Hyperpigmentierungen und Eisenablagerungen.

5) Innenorganbefunde

Auch bei der sekundären Hämochromatose sind vor allem Leber und Pankreas betroffen.

6) Relevante Laboratoriumsergebnisse

Anämie,hohe Serumeisenwerte und ein hoher Eisenbindungsindex des Serums ergeben sich aus den Laboruntersuchungen (Lever).Im Urin finden sich hämosiderotische Zellen (Musger).

7) Besondere Untersuchungsmethoden

Wie bei der idiopathischen Hämochromatose werden Eisen im Serum und Eisenbindungsindex bestimmt.Außerdem kann Eisen in Knochenmarks- und Leberpunktaten nachgewiesen werden.Im Falle von Hautpigmentierungen kommt eine histologische Untersuchung eines Hautexzidates in Frage.

Diagnose

Wichtig für die Diagnosestellung sind die Feststellung einer Anämie,erhöhte Eisenzufuhr,Nachweis von Eisen im Serum,in Punktaten und eventuell in der Haut und vor allem das Bestehen einer Leberzirrhose.

Differentialdiagnose

Bei Hautpigmentierungen muß die sekundäre Hämochromatose von einem Morbus Addison abgegrenzt werden,was durch Untersuchung der Nebennieren-Aktivität geschehen kann.
Zur Unterscheidung von der Hämosiderose dient die Feststellung einer Leberzirrhose.

Therapie und Prophylaxe

Eine wirksame Behandlung der sekundären Hämochromatose gibt es

bisher nicht.Aderlässe,wie bei der idiopathischen Hämochromatose,können wegen der bestehenden Anämie nicht durchgeführt werden (Lever;Ley).Meist sind sogar weitere Transfusionen nötig.

Prognose

Trotz der Transfusionen läßt sich der Tod nicht verhindern.

Hyalinose

Definition

Die Hyalinose ist eine Krankheit,bei der Hyalin in Haut und Schleimhäuten abgelagert wird.Die Herkunft und Zusammensetzung des Hyalins konnte noch nicht vollständig geklärt werden.

Nomenklatur

Zwei verschiedene Bezeichnungen sind heute noch üblich,nämlich einmal der Name "Hyalinosis cutis et mucosae",zum anderen "Lipoidproteinose Urbach-Wiethe".

Häufigkeit

Über die Häufigkeit wurden in der Literatur keine Angaben gemacht.

An der Universitäts-Hautklinik Bonn wurden in den Jahren 1960 bis 1976 vier Patienten mit Hyalinose vorgestellt.

Geschlechtsverteilung

Soweit darüber Angaben in der Literatur gemacht wurden,konnte man keine unterschiedliche Verteilung der Krankheit bei Männern und Frauen bemerken.

Altersverteilung

Die Manifestationen der Lipoidproteinose zeigen sich manchmal erst im Erwachsenenalter,die Krankheit beginnt aber schon in der Kindheit (Bazex,Dupré und Christol).Dies wird auch durch die Fälle in der übrigen Literatur bestätigt.Grundsätzlich sind sowohl Kinder als auch Jugendliche und Erwachsene betroffen.

Ätiologie und Pathogenese

Die Hyalinose wird autosomal rezessiv vererbt (Musger;Lever; Bazex,Dupré und Christol;Fleischmajer,Nedwich und Ramos e Silva;Gertler).Oft sind die Eltern blutsverwandt (Shetty und Rao; Horio,Hiramoto und Yamada) und mehrere Geschwister von der Krankheit betroffen (Grosfeld,Spaas,van de Staak und Stadhouders;Horio,Hiramoto und Yamada;Lever).

Über die eigentliche Entstehung der Hyalinose gibt es zwei Theorien: einerseits meinen einige Autoren,daß Paraproteine,durch eine abartige Proteinsynthese gebildet,aus dem Blutstrom der hyperämischen Endstrombahn der Haut in das perivasale Gebiet

transsudieren und sich dort konzentrisch um die Gefäße ablagern,da sie nicht durch Enzyme abgebaut werden können;anschließend würde das kollagene Bindegewebe hyalinisiert und dekollagenisiert,die elastischen Fasern zerstört,und es würden sekundär Fette eingelagert (Lever).Andererseits könnte es sich um einen lokalen Prozeß,eine Stoffwechselstörung des Bindegewebes handeln,wobei zunächst die kollagenen Fasern degenerieren und die elastischen Fasern zerstört werden und es im Anschluß daran zu Hyalinisierung des Bindegewebes kommt;als sekundär wäre dann die Transsudation von Proteinen zu betrachten (Lever; Kint;Tirlea,Capuşan,Bociat,Pop und Veress;Rodermund und Klingmüller 1970 II;Horio,Hiramoto und Yamada).Diese letztere Theorie erscheint einleuchtender und wird in den letzten Jahren von immer mehr Autoren vertreten.

Klinik

1) Anamnese

Die Patienten mit Hyalinosis cutis et mucosae haben oft auch einen Diabetes mellitus (Hofer,Larsson,Ek,Göller,Laurell und Lorentzon;Dickey und Davis),der familiär gehäuft sein kann,sind geistig und körperlich unterentwickelt (Lever) und seit früher Kindheit heiser,was sehr charakteristisch ist (Hadida,Civatte und Sayag;Lever).Gelegentlich ist die Lipoidproteinose auch mit einer Porphyrie kombiniert (Dickey und Davis;Bazex,Dupré und Christol;van der Walt und Heyl;Findlay,Scott und Cripps; Kint).

2) Hauterscheinungsbild

Es gibt verschiedene Veränderungen an der Haut,so zum Beispiel gelbliche oder orangegefärbte Knötchen,Papeln und hyperkeratotische Veränderungen im Gesicht,im Bereich der behaarten Kopfhaut,an Ellbogen,Stamm,Extremitäten,Händen,Füßen und an den Augenlidern (Lever;Hadida,Sayag,Valette und Savoye;Thambiah, Khandige,Abraham und David;Gertler;Sanderson;Horio,Hiramoto und Yamada;Musger;Dickey und Davis).Die Knötchen können konfluieren.Stellenweise treten flächenhafte Infiltrationen auf (Lever) oder verruköse Herde (Fleischmajer,Nedwich und Ramos e Silva; Hadida,Sayag und Civatte;Gertler).Nach Traumen bilden sich

leicht Blasen,die in zwei Varianten auftreten können: einmal als Gruppe kleiner Bläschen,die exulcerieren und mit acneartigen Narben abheilen;zum anderen Blutblasen (Hofer,Larsson,Ek, Göller,Laurell und Lorentzon).Die Blasen enthalten teilweise eine bräunliche Flüssigkeit (Thambiah,Khandige,Abraham und David),die Geschwüre sind meist mit Krusten bedeckt (Tirlea,Capuşan,Bociat,Pop und Veress).Vor allem im Kindesalter liegen pustulöse,bullöse oder pyodermieartige Defekte vor,die später noch als varioliforme Narben zu sehen sind (Dickey und Davis). De Graciansky,Timsit,Schousboe und Birman berichteten über eine Patientin mit infiltrierten,schmerzhaften Läsionen,die Frostbeulen ähnelten und in Schüben auftraten;schließlich heilten sie narbig ab.

Auch die Schleimhäute sind betroffen.Die Mundschleimhaut ist plattenartig verändert (Hadida,Civatte und Sayag;Fleischmajer, Nedwich und Ramos e Silva),die Zunge vergrößert und verhärtet (Lever),die Lippen sind verdickt,infiltriert und weisen Papeln auf (de Graciansky,Timsit,Schousboe und Birman;Thambiah,Khandige,Abraham und David) oder papillomatöse Wucherungen (Hadida, Sayag,Valette und Savoye).Die Gingiva ist hypertrophiert und läßt einen rötlich-gelben "Hyalinsaum" erkennen (Musger;Horio, Hiramoto und Yamada).Teilweise liegen unter der Mucosa der Lippen und Wangen blasse Plaques (Sanderson).Ebenso sind Pharynx und Larynx von den Hyalinablagerungen betroffen (Fleischmajer, Nedwich und Ramos e Silva;Lever);die Stimmbänder sind geschwollen (Thambiah,Khandige,Abraham und David;Lever).In seltenen Fällen ist sogar die Rektalschleimhaut beteiligt (Hofer,Larsson, Ek,Göller,Laurell und Lorentzon;Lever).

In der Universitäts-Hautklinik Bonn wurden in den Jahren 1960 bis 1976 folgende Patienten untersucht:

1) ein 25 Jahre alter Patient,der an beiden Handrücken zuerst eine Schwellung,dann Rötung und Brennen beobachtet hatte.Das Erythem zeigte eine hämorrhagische Komponente.Der Latex-ASL-Test war positiv,der ASL-Titer (833) und der BSP-Test (11,1%) waren erhöht;die UV-Lichttestung ergab nach 30 Sekunden ein angedeutetes Erythem,das aber nach 1 bis 4 Minuten nur noch ge-

ring war.In der histologischen Untersuchung wurde eine Hyalinosis cutis mit hämorrhagischer Reaktion bei proto-porphyrinämischer Lichtdermatose oder erythropoetischer Protoporphyrie festgestellt.Die Porphyrinanalyse zeigte erhöhte Werte für Protoporphyrin in Erythrocyten und Plasma und für Koproporphyrin und Uroporphyrin im Urin;dies deutet möglicherweise auf das Bestehen einer erythropoetischen Protoporphyrie hin.

2) ein 54jähriger Mann mit einer entzündlich veränderten Verruca senilis am rechten Darmbeinkamm.Dort war ein Erythem zu sehen,das durch dicht stehende,zapfenförmig hervorragende,dunkel gefärbte Hyperkeratosen zum Gesunden hin scharf begrenzt wurde. Im Zentrum des Erythems bestand ein etwa linsengroßer,hellbrauner,reizloser Fleck.Die histologische Untersuchung zeigte,daß im Bereich der Verruca senilis hyaline Schollen im lockeren lympho-plasmacytären Infiltrat des anliegenden oberen Coriums lagen,die sich auf typische Weise anfärbten (gelb mit der van Gieson-Färbung und intensiv rot mit PAS).Dies legte die Diagnose "Hyalinose" nahe.

3) ein 11jähriger Junge,der seit dem 3.Lebensjahr Hautveränderungen im Gesicht und an beiden Händen zeigte,die besonders im Frühjahr und Herbst auftraten.Das Kind hatte keine Sonne vertragen können.Besonders an Wangen,Nase,Oberlippe,Ohrmuscheln und Handrücken bestanden mehrere erbsgroße,rote,angeschwollene Flecken,die in ein zentral gedelltes Bläschen umgewandelt und teilweise geplatzt waren.Teils war der Inhalt blutig,teils waren sie von schwarzem Schorf bedeckt.Außer mehreren Narben konnten Pigmentierungen und Depigmentierungen bemerkt werden. Die histologische Untersuchung ergab unter der akanthotisch-schmalzapfig gewucherten Epidermis,die von einer entzündlichen Schuppenkrustenbildung bedeckt war,eine bandförmige,hyalin verquollene Zone vom Typ einer Hyalinosis cutis.Die Gefäße waren teils verschlossen,teils erweitert mit kleinen,subepidermalen Diapedeseblutungen.Außerdem fanden sich geringe,fleckförmig etwas akzentuierte lympho-histiocytoide Proliferate,aber keine Entzündung.Die Schweißdrüsen waren frei.Es wurde eine Kombination von Hidroa vacciniformia und Hyalinosis cutis diagnosti-

ziert.Mit 17 Jahren wurde der Patient noch einmal in der Hautklinik vorgestellt und eine erythropoetische Protoporphyrie mit Hyalinosis cutis festgestellt.An den Streckseiten aller Finger, an den Handrücken,relativ scharf begrenzt zu den Handgelenkstreckseiten hin,am Gesicht und an beiden Ohren zeigte die Haut eine schmutzigbraune Verfärbung.Durch die derbe,mehr hellbraune,sulzige Infiltration war die Hautfelderung an den Handrükken,perioral,auf der Stirn und schmetterlingsförmig auf beiden Wangen grobfaltig.Die Infiltrationen der beiden Ohrläppchen waren kleinknotig.Auf Stirn,Nasenrücken und an der Unterlippe waren mehrere tiefe,strichförmige,mit Blutkrusten bedeckte Exkoriationen zu sehen,aus denen sich etwas seröse Flüssigkeit entleerte.An beiden Wangen an den Einlagerungsrändern waren mehrere akneiforme,ausgestanzte,flache Narben sichtbar.Das Zahnfleisch zeigte teilweise einen dunkelroten,2mm breiten Saum.Die histologische Untersuchung zeigte eine deutliche Ortho-,teils Parahyperkeratose,eine unregelmäßig akanthotische Epidermis,erweiterte Papillarkörper und um die papillaren Gefäße Ablagerungen von PAS-positiven hyalinen Substanzen.Der Protoporphyringehalt der Erythrocyten und die Serumtransaminasen waren erhöht. Daneben fand sich eine geringgradige sekundäre Anämie (13,8g% Hb).Auch bei der Mutter waren die Protoporphyrine vermehrt,sodaß sie als Erbmalsträgerin identifiziert werden konnte.Die Behandlung mit Leberinfusionen mit Thioctsäure-Zusatz und mit einer Lichtschutzsalbe ließ die Blasen und Erosionen abheilen,die Infiltrationen bestanden aber weiterhin.Anschließend wurden noch Hepabionta,Reducdyn und eine Lichtschutzsalbe verordnet.
4) ein 29jähriger Patient,der seit Jahren an einer psychomotorischen Epilepsie und einer Epidermolysis bullosa hereditaria litt.Schon seit dem 1.Lebensjahr,verstärkt im Frühjahr und Herbst,waren immer wieder Hautveränderungen aufgetreten;der Patient hatte immer an Heiserkeit gelitten.Erst spät wurde die Diagnose "Hyalinosis cutis et mucosae" gestellt.Im Gesicht über beiden Wangen und der Stirn,am Stamm vornehmlich im Bereich der Schulterblätter und des Kreuzbeins,an den Extermitäten,bevorzugt auf den Streckseiten bestanden flächenhafte,gelblich-

bräunliche,papillomatöse Auflagerungen,die zu einer deutlichen Verdickung der Haut der betroffenen Partien führten.Außerdem fanden sich zahlreiche kleine Flecke weißlich-atrophischer Haut als Ausdruck narbig abgeheilter Veränderungen.Die gesamte Haut zeigte ein gelbliches Kolorit;es bestand eine vermehrte Neigung zu Schuppung.Die Mundschleimhaut war in ihrer Konsistenz vermehrt,dadurch konnte der Mund nicht vollständig geöffnet werden.Die Schleimhaut war weißlich-glasig,teils von weißlichen, leicht streifenförmigen Auflagerungen bedeckt.Die Zunge war verdickt,mäßig derb und in ihrer Beweglichkeit stark eingeschränkt.An beiden Augen zeigten sich dyshorische Herde als Ausdruck von Einlagerungen hyaliner Substanzen in die Choriocapillaris.Im Röntgenbild waren kalkdichte Verschattungen zu sehen,die sich im sagittalen Strahlengang in das obere Orbitaldach und im lateralen Strahlengang auf das dorsum sellae projizierten;dies wurde als Verkalkung der Arteria carotis interna und der Abgänge der Arteria meningea media beiderseits angesehen.Wenig später mußte ein Luftröhrenschnitt durchgeführt werden,da der Patient kaum noch Luft bekommen hatte.
Bei einer Untersuchung vier Jahre später wurden in den Weichteilen des rechten Oberarms Verkalkungen festgestellt.Außer den schon beschriebenen Hautveränderungen waren in der Ellenbogengegend beiderseits und an den Beugeseiten der Handgelenke relativ scharf begrenzte,verrukiforme,hyperkeratotisch schuppende Herde aufgetreten und an den Fingerrücken,den seitlichen Fingerpartien,den Kniestreckseiten,den Fußrücken und den Zehenspitzen grobverruköse,hyperkeratotische,teils abgeschliffene Herde.Im oberen und mittleren Corium fanden sich fleckförmig hyaline Einlagerungen,ebenso um einzelne Gefäße und in der Umgebung der Schweißdrüsen.

3) Atypische Verläufe

Ishikawa und Mori berichteten über einen einjährigen Jungen mit systematisierter Hyalinose,dessen Eltern blutsverwandt sind.Die älteste Schwester starb an Kontrakturen der Ellbogenbeugeseite, eine Schwester und ein Bruder litten an der gleichen Krankheit. Der Junge hatte Gelenkkontrakturen am ganzen Körper,einen Cor-

ticalisdefekt der Tibia,Papeln,Knoten und Tumoren der Haut und des subcutanen Gewebes,eine Hypertrophie der Gingiva und manchmal Fieber und hypoglykämische Anfälle.Bei der histologischen Untersuchung wurde eine deutliche Homogenisierung (Hyalinosis) des betroffenen Bindegewebes - der oralen mucösen Membran,der Haut,der Gelenkkapseln,des Knochens - festgestellt;in die homogenisierten Bezirke waren runde,vakuolisierte Bindegewebszellen eingebettet.Das Bindegewebe und diese Zellen waren PAS-positiv und metachromatisch,was auf einen abnormalen Mucopolysaccharidstoffwechsel hinwies.
Die Blutgefäße waren erweitert und das Gewebe gespalten.Zwischen den PAS-positiven Gebieten lagen fibrilläre,Alcian-Blau-positive Substanzen,in deren Cytoplasma sich ein ebenfalls Alcian-Blau-positives Material befand.Die Vakuolen der Bindegewebszellen waren angefüllt mit dem gleichen feinen filamentösen oder granulären Material wie in der Umgebung.Der Inhalt der Vakuolen wird wahrscheinlich in die Umgebung entleert und zwischen die Kollagenfasern abgelagert.Dermatansulfat,Hyaluronsäure und vor allem Chondroitinsulfat,das unter normalen Bedingungen hauptsächlich in Knochen und Knorpel,aber nur in sehr geringem Maße in der Haut vorkommt,konnten nachgewiesen werden.
Bei diesem Syndrom sind wahrscheinlich die dermalen Bindegewebszellen entweder nicht differenziert oder in Knochen- oder Knorpelzellen transformiert.
Es konnte noch nicht gesichert werden,ob diese Erkrankung,die sich kurz nach der Geburt oder in der frühen Kindheit entwikkelt,zur Hyalinose oder zu den Mucopolysaccharidosen gehört.
Aufgrund der außerordentlich ausgeprägten Hyalinisierung des Bindegewebes wurde sie an dieser Stelle,also unter der Hyalinosis cutis et mucosae,besprochen.

4) Pathologische Anatomie der Haut

Im oberen Corium sind Bündel von hyalinem,eosinophilem,PAS-gefärbtem Material meist senkrecht zur Epidermisoberfläche abgelagert (Lever;Dickey und Davis;Grosfeld,Spaas,van de Staak und Stadhouders;Sanderson).Vor allem die Gefäße und die Schweißdrüsen sind von einem Hyalinmantel umgeben (Lever;Sanderson;Gros-

feld,Spaas,van de Staak und Stadhouders;Horio,Hiramoto und Yamada;Hofer;van der Walt und Heyl;Kint;Rodermund und Klingmüller 1970 II;Thambiah,Khandige,Abraham und David;Fleischmajer,Nedwich und Ramos e Silva;Hofer,Larsson,Ek,Göller,Laurell und Lorentzon;Dickey und Davis).Die Kapillarrigidität ist dadurch vermehrt (Hofer,Larsson,Ek,Göller,Laurell und Lorentzon).Teilweise sind hyaline Depots auch in den Haarfollikeln zu finden (Fleischmajer,Nedwich und Ramos e Silva).Die hyaline Substanz steht in Verbindung mit den kollagenen Fasern,d.h. Kollagenfibrillen von ca. 350 Å Durchmesser sind teilweise in die abgelagerte granuläre Substanz miteinbezogen (Findlay,Scott und Cripps;König;Kint;Rodermund und Klingmüller 1970 II).Der Hyalinmantel ist fibrillär aufgebaut (Carli-Basset,Fauchier,Despert,Lemaire,Grangeponte und François).Eine Beziehung der Filamente zu den Fibroblasten legt die Untersuchung von Vukas,Velfl und Gligora nahe,die folgendes zeigte: im unbehandelten Gewebe waren verlängerte Fibrocyten mit länglichem Kern und wenig entwickeltem Endoplasmatischem Retikulum von einer amorph-filamentösen Substanz umgeben,der Matrix der elastischen Fasern ähnlich;in diese Substanz waren kollagene Fasern eingelagert.Einige Wochen nach der Behandlung hatte sich das Bindegewebe regeneriert,die Fibroblasten waren spindelförmig mit ovalem Kern und hatten ein gut entwickeltes Endoplasmatisches Retikulum;die räumliche Beziehung der Fibroblasten zu der weiterhin gebildeten amorph-filamentösen Substanz und den kollagenen Bündeln wurde durch Fibrillen aufrechterhalten.Drei Jahre nach der Behandlung konnten immer noch kollagene Fibrillen im Corium gefunden werden;die Fibrocyten hatten die gleiche Gestalt wie vor der Behandlung und waren wieder von der gleichen Substanz umgeben,allerdings bestand keine Verbindung mehr zu den Kollagenbündeln.

In fast allen Fällen ist eine Verminderung und teilweise sogar ein Verlust der elastischen Fasern zu verzeichnen (Horio,Hiramoto und Yamada;Tirlea,Capuşan,Bociat,Pop und Veress;Rasiewicz,Rubisz-Brzezinska und Konecki;Lever;Fleischmajer,Nedwich und Ramos e Silva).

Verschiedene Untersuchungen der hyalinen Substanz ergaben, daß sie aus Glykoproteiden, Polysacchariden und neutralen Mucopolysacchariden besteht (Grosfeld, Spaas, van de Staak und Stadhouders; Winiarski; Tirlea, Capusan, Bociat, Pop und Veress; Rasiewicz, Rubisz-Brzezinska und Konecki; Lever; Fleischmajer, Nedwich und Ramos e Silva). Meist sind kleine Fetttröpfchen diffus im hyalinen Material verstreut (Lever); einige Autoren berichteten über Lipide in der hyalinen Substanz oder perikapillär und in den Gefäßwänden (Hofer, Larsson, Ek, Göller, Laurell und Lorentzon; Winiarski; Lever). Der Lipidgehalt und die Zusammensetzung der Fettstoffe waren aber sehr verschieden (Lever; Winiarski). In vielen Fällen konnten gar keine Lipoide nachgewiesen werden (Grosfeld, Spaas, van de Staak und Stadhouders; Rasiewicz, Rubisz-Brzezinska und Konecki).
Außer den bereits erwähnten Substanzen enthielt das Hyalin Cholesterinester (Lever), Phospholipoide (Lever; Dickey und Davis) und in einem Fall ein Sialinsäure enthaltendes Mucoprotein (Hofer).

5) Innenorganbefunde

Außer den schon weiter oben beschriebenen Schleimhautveränderungen sind gelegentlich noch Infiltrationen der Schleimhäute von Oesophagus und Magen vorhanden, durch die ein grobes Relief und mangelnde Kontraktilität entstehen (Lever). Auch der Augenhintergrund kann beteiligt sein (Lever; Hofer, Larsson, Ek, Göller, Laurell und Lorentzon), so beschrieben Thambiah, Khandige, Abraham und David Veränderungen der retinalen Venen und Lever unscharf begrenzte Herde im Bereich der Macula. Verschiedentlich konnten EEG-Veränderungen, unspezifisch (Hofer, Larsson, Ek, Göller, Laurell und Lorentzon) oder in Form von Irritationszentren (Grosfeld, Spaas, van de Staak und Stadhouders), psychische Störungen (de Graciansky, Timsit, Schousboe und Birman), Anfälle von Absencen (Hadida, Civatte und Sayag) und intrakranielle Verkalkungen vor allem im Bereich des Dorsum sellae (Macleod; Lever) beobachtet werden. In einzelnen Fällen traten eine Verkürzung der Aponeurose wie bei der Dupuytrenschen Kontraktur (Hadida, Civatte und Sayag), Ossifikationsstörungen der Handwurzelknochen

und im Bereich der Ellenbogengelenke (Macleod), Verkürzung der Finger, Fehlen der lateralen Schneidezähne (Grosfeld, Spaas, van de Staak und Stadhouders), Haarausfall und eine Anomalie des Duodenalringes (Tirlea, Capuşan, Bociat, Pop und Veress) auf.
In drei Fällen konnten Ablagerungen von Lipoglykoproteinen in einzelnen Arteriolen und Kapillaren von Jejunum, Appendix, Pankreas, Harnblase, Lunge, Nieren, Muskulatur und Lymphknoten festgestellt werden (Caplan). Durch Infiltration des Parotisganges kann es zu einer Stauung kommen (Lever).

6) Relevante Laboratoriumsergebnisse

Was die Färbereaktionen der histologischen Präparate angeht, so waren bisher eine Eosinophilie des Hyalins, eine Gelbfärbung mit der van Gieson-Methode, eine positive Perjodsäure-Leukofuchsin-Reaktion, eine positive PAS-Färbung und eine negative Ninhydrin-Schiff-Reaktion festgestellt worden (Lever; Sanderson).
Häufig besteht eine Erhöhung der α- und γ-Globuline, selten der ß-Globuline und eine entsprechende Verminderung der Albumine (Lever; Tirlea, Capuşan, Bociat, Pop und Veress). Eine Paraproteinämie konnte bisher aber nicht nachgewiesen werden.

7) Besondere Untersuchungsmethoden

Aus dem vorigen Abschnitt ergibt sich bereits, daß bei der histologischen Untersuchung die verschiedensten Färbungen und Reaktionen angewandt werden müssen, um die Natur des Hyalins zu klären. Vor der Durchführung von Fettanalysen sollte die Epidermis entfernt werden, da sonst die Ergebnisse durch den normalen Gehalt an Fettstoffen verfälscht werden (Lever). Daneben sollte eine Serumelektrophorese gemacht werden.

Diagnose

Zunächst einmal sollte in der Anamneseerhebung auf eine familiäre Belastung (Blutsverwandtschaft der Eltern, Erkrankung von Vorfahren und Geschwistern) und auf zusätzliche Erscheinungen wie Unterentwicklung, Heiserkeit oder auch Diabetes mellitus geachtet werden. An die Erhebung des Haut- und Schleimhautbefundes und die Feststellung eventueller Oesophagus-, Magen- oder Augenhintergrundveränderungen schließt sich dann die histologische Untersuchung eines entnommenen Hautstückchens mit verschiedenen

Färbemethoden (auch Lipoidfärbungen) an.Untersuchungen wie EEG, Röntgen des Schädels und Serumelektrophorese sollten ebenfalls nicht außer acht gelassen werden.

Differentialdiagnose

Die histologischen und klinischen Befunde bei der Lipoidproteinose sind denen bei der Paramyloidose sehr ähnlich.Zur Unterscheidung der beiden Krankheiten müssen verschiedene Färbungen des histologischen Schnittes herangezogen werden,so z.B. mit Methylviolett (Hyalin zeigt im Gegensatz zum Amyloid keine Metachromasie) und Kongorot (Amyloid färbt sich rot,Hyalin nicht) (Lever).

Zur Abgrenzung gegen die erythropoetische Protoporphyrie (EPP) dienen folgende Befunde: bei der EPP liegt das Hyalin vorwiegend um die oberflächlichen Kapillaren,während es sich bei der Hyalinose auch im dermalen und submukösen Bindegewebe befindet (Waddington);bei der EPP kommt es zu sehr frühem Verschluß der Kapillarlumina (van der Walt und Heyl),und schließlich stehen bei der EPP Lichtsensibilität,Brennen und Anschwellen der Haut, das auf lichtexponierte Stellen beschränkt ist,im Vordergrund, während bei der Hyalinose die Lichtexposition keine Rolle spielt (Findlay,Scott und Cripps;Korting und Denk).Letzten Endes gibt die Porphyrinanalyse genauen Aufschluß über die Art der Erkrankung (Korting und Denk).

Die Lipoidproteinose muß weiterhin auch von der Porphyria cutanea tarda abgegrenzt werden.Dies kann durch die histologische Untersuchung geschehen,die bei der Porphyria cutanea tarda eine Anhäufung von 60-80 Å dicken Fasern um die Kapillargefäße ergibt;zwischen diesen Fasern liegen 350 Å dicke Fibrillen.Bei der Lipoidproteinose sind Fibrillen von 350 Å Durchmesser in eine granuläre Substanz eingelagert (Kint).Außerdem beginnt die Porphyria cutanea tarda meist erst im Erwachsenenalter nach langem Alkoholabusus und wird nicht vererbt (Bazex,Dupré und Christol).

Therapie und Prophylaxe

Bis heute gibt es noch keine wirksame Behandlung.Versuche mit Cortison brachten keine Erfolge (Lever).Vukas führte eine Abra-

sion der Epidermis und des oberen Coriums durch;dadurch wurde eine Hautregeneration induziert,und nach einigen Monaten kam es tatsächlich zu vollständiger klinischer Remission und Regeneration mit normaler Epidermis und normalem Corium.

Prognose

Die Prognose quoad vitam ist günstig (Grosfeld,Spaas,van de Staak und Stadhouders);es liegen bisher aber keine Berichte über eine eventuell selbständige Rückbildung der Veränderungen vor.

Mucinose

Definition

Schleimablagerungen in der Haut,bestehend aus Mucin (Mucoprotein),führen zum Krankheitsbild der Mucinose.

Nomenklatur

Man kann die Mucinosen mit Lever in fünf Krankheitsbilder unterteilen:

1) Myxoedema diffusum
2) Myxoedema circumscriptum (tuberosum) praetibiale
3) Normothyreote Myxodermie
   a) Lichen myxoedematosus (Mucinosis papulosa)
   b) Skleromyxödem (Arndt-Gottron)
      Auch die bisher als "eruptives Kollagenom" bezeichneten Veränderungen werden nun zum Lichen myxoedematosus gerechnet (Mertz und Schubert);dies ergab sich aus den histologischen Untersuchungen,die bei den beiden Krankheitsbildern entsprechend sind.Auch bestehen elektronenoptische Ähnlichkeiten mit dem Skleromyxödem.Mertz und Schubert fassen Lichen myxoedematosus und Skleromyxödem aufgrund der zugrundeliegenden Paraproteinämie als gemeinsame Entität auf.
4) Scleroedema adultorum (Buschke)
5) Mucinosis follicularis (Alopecia mucinosa Pinkus;Mucophanerosis intrafollicularis et seboglandularis)

Außerdem wurde von Dössekker ein sogenanntes Myxoedema tuberosum beschrieben,das wohl keiner der typischen Myxödemformen zugerechnet werden kann.Das Gesicht der Patienten zeigte stark vorspringende Hautwülste und tiefe Falten,sodaß der Eindruck einer facies leonina entstand.Das Ohrläppchen war kolbig aufgetrieben,Oberlippe und Zunge verdickt,die Wangenschleimhaut diffus geschwollen;der Mittelhandrücken zeigte eine diffuse,polsterartige Auftreibung,die Finger waren wulstartig verdickt,in der Haut des Handrückens,der Fingerstreckseiten und der Ellbogenbeuge konnte man Knötchen tasten,und unter den Nägeln wurde eine starke Hyperkeratose beobachtet;die Vorderarme und der

Rumpf (besonders die Anal- und Skrotalgegend) zeigten Verdikkungen. Im Tumor der Nacken- und Schultergegend war Mucin abgelagert. Die Unterschenkel waren ödematös, ohne daß man Dellen eindrücken konnte, die Haare waren erhalten. Die Haut war insgesamt derb elastisch und auf der Unterlage sehr leicht verschieblich, teilweise auch derb geschwollen. Außerdem bestanden Schluckbeschwerden. Histologisch wurden Einlagerungen von Schleim mit fädig-netzförmiger Struktur im Bindegewebe bis dicht an den unteren Rand des Epithels festgestellt. Therapieversuche mit Salvarsan-Injektionen, Kaliumjodat und anderem waren erfolglos. Erst eine zweimalige Thyreoidea-Implantation in die Markhöhlen der Tibiae brachten eine schnelle und günstige Beeinflußung der Krankheit. Dössekker vermutete hinter diesem Krankheitsbild eine luetisch bedingte Schilddrüsenschädigung. Auch Winkler berichtete über ein Myxoedema tuberosum (circumscriptum). Hier lagen keine Schilddrüsenfunktionsstörungen vor. Über dem linken Scheitelbein befand sich ein fünfmarkstückgrosses, derbes, unregelmäßig begrenztes, plattenartiges, flaches, knotiges, sklerodermiformes, gelbliches, zum Teil rötliches Infiltrat, in dessen Bereich die Haare verdünnt und zum Teil abgebrochen waren. Die Gefäße waren erweitert, die Kapillaren gesproßt, die Gefäßendothelien gequollen. Sperrarterien mit großen, hellen Zellen konnten beobachtet werden. Im oberen Corium lagen Infiltrate aus Plasmazellen, Histiocyten, Lymphocyten und Mastzellen. Die Kollagenfaserbündel waren auseinandergedrängt, dazwischen lag eine gespinstartige, metachromatische Substanz. Auch teilweise sternförmige Fibroblasten und schleimig umgewandelte Grundsubstanz und kollagene Fasern wurden beobachtet. Eine Alopecia mucinosa konnte ausgeschlossen werden. Im Unterschied zum Lichen myxoedematosus und zum Skleromyxödem befanden sich die Mucinablagerungen in den unteren Cutisschichten. Winkler sah das Myxoedema tuberosum als besondere Form der normothyreoten Myxodermien an, verursacht durch eine Strömungsverlangsamung der Endstrombahn. Nach intraläsionalen Hyaluronidase-Injektionen konnte ein Rückgang der Veränderungen beobachtet werden.

Häufigkeit

Zahlenangaben wurden in keiner Arbeit gemacht.

An der Hautklinik der Universität Bonn wurden im Zeitraum von 1960 bis 1976 insgesamt 13 Patienten mit Mucinablagerungen untersucht;davon fand sich bei acht Patienten ein Myxoedema circumscriptum (tuberosum) praetibiale,bei drei Patienten ein Scleroedema adultorum (Buschke),bei einer Patientin ein Lichen myxoedematosus und bei einem Patienten eine Mucinosis follicularis;Patienten mit Myxoedema diffusum oder Skleromyxödem konnten nicht beobachtet werden.

Geschlechtsverteilung

Bei folgenden Krankheitsbildern sind die Frauen in der Mehrzahl: Myxoedema diffusum,Myxoedema circumscriptum,euthyreote Myxodermie und Scleroedema adultorum (Musger;Gertler;Lever;Poluectov und Arsiriy);Drury,Sweeny,Barragry und Mackey fanden eine Erkrankungsrate von männlichen zu weiblichen Patienten wie 1:2 für das prätibiale Myxödem;George,Fernandes,Dhurandhar und Fernandes stellten ein Verhältnis von 2:1 (weibliche zu männlichen Patienten) für das Scleroedema adultorum fest.

Dies wird auch in etwa durch die Patienten der Hautklinik Bonn bestätigt;drei Männer und fünf Frauen hatten ein Myxoedema circumscriptum,drei Frauen hatten ein Scleroedema adultorum,eine Frau litt an einem Lichen myxoedematosus,und ein Junge hatte eine Mucinosis follicularis.

Altersverteilung

Das Myxoedema diffusum kann von Geburt an bestehen oder sich erst später im Leben entwickeln (Lever).

Das Myxoedema circumscriptum praetibiale tritt meist erst im dritten oder vierten Lebensjahrzehnt auf.

Poluectov und Arsiriy stellten in ihrer Untersuchung fest,daß das Scleroedema adultorum Buschke am häufigsten bei Mädchen zur Zeit der ersten Menstruation auftritt,obwohl der Name eigentlich ausdrückt,daß hauptsächlich Erwachsene von dieser Krankheit betroffen sind.Dies ist auch bei den Patienten der Universitäts-Hautklinik Bonn der Fall,die im Durchschnitt 32 Jahre alt waren (von 19 bis 51 Jahre).

Die an der Bonner Hautklinik behandelten Patienten mit Myxoedema circumscriptum praetibiale hatten ein Durchschnittsalter von 50 Jahren (von 34 bis 73 Jahre),was bestätigt,daß dieses Krankheitsbild erst im fortgeschrittenen Alter auftritt.
Zu den übrigen Krankheiten kann nur die Angabe gemacht werden, daß es sich bei der Patientin mit Lichen myxoedematosus um eine 64jährige Frau und bei dem Patienten mit Mucinosis follicularis um einen 7jährigen Jungen handelte.

Über Entstehung und Art des Mucins

Da es sich bei allen Krankheitsbildern um Ablagerungen von Mucin handelt,sollen an dieser Stelle einige allgemeine Bemerkungen zur Bildung und Zusammensetzung des Mucins gemacht werden.
Zunächst muß festgestellt werden,daß Mucin ein normaler Bestandteil der Haut ist,und daß es bei den oben genannten Krankheiten in abnorm großer Menge vorhanden ist.
Das Mucin stellt einen Komplex von Proteinen und sauren Mucopolysacchariden (auch Glykosaminoglykane genannt) dar.Die beiden wichtigsten Mucopolysaccharide sind die Hyaluronsäure und die Chondroitinschwefelsäure.Die Hyaluronsäure wiederum besteht aus N-Acetyl-Glucosamin und d-Glucuronsäure,die Chondroitinschwefelsäure setzt sich aus N-Acetyl-d-Galaktosamin,d-Glucuronsäure und Schwefelsäure zusammen.Die Hyaluronsäure hat ein großes Wasserbindungsvermögen,daher ist in Mucin viel Wasser enthalten;dies führt aber in den meisten Fällen nicht zu einem eindrückbaren Ödem.
Der Bildungsort der sauren Mucopolysaccharide ist noch nicht genau bekannt;in Frage kommen die Fibroblasten und die Mastzellen.
Für die Herkunft der Mucopolysaccharide aus den Fibroblasten spricht,daß in Mucinablagerungen sternartig verzweigte Bindegewebszellen,wahrscheinlich unreife Fibroblasten,vorkommen,die metachromatisches Material enthalten.Außerdem konnte nachgewiesen werden,daß Fibroblasten Hexosamin synthetisieren,und daß sie in ihrem Cytoplasma Mucopolysaccharide enthalten.
Da die Mastzellen in manchen Fällen von Myxoedema circumscriptum praetibiale an den metachromatischen Stellen vermehrt waren

und außerdem Granula enthielten,die sich wegen ihrer Metachromasie mit Toluidin stark rotviolett anfärbten,wurde vermutet, daß Hyaluronsäure von Mastzellen sezerniert wird (Lever). Genauere Angaben über das vermehrte Vorkommen von Fibroblasten und Mastzellen in den Ablagerungen können dem Abschnitt "Pathologische Anatomie der Haut" bei den einzelnen Krankheitsbildern entnommen werden.

A. Myxoedema diffusum

Ätiologie und Pathogenese

Beim Myxoedema diffusum besteht grundsätzlich eine Hypothyreose,die wiederum verschiedene Ursachen haben kann.Zum einen kann es sich um Agenesie oder Hypogenesie der Schilddrüse,um endemischen Jodmangel oder genetisch bedingte Störungen der Hormonsynthese handeln - dies hat ein primäres Myxödem,das von Geburt an besteht,zur Folge.Zum anderen können idiopathische Schilddrüsenatrophie,Schilddrüsenatrophie nach toxischen Schädigungen,Entzündungen oder Degenerationen,Schilddrüsenentzündungen, Tumoren (Christianson und Mitchell beschrieben einen Fall von diffusem Myxödem im Verlauf einer Sarkoidose mit Herden in der Schilddrüse) oder eine Hypothyreose nach Resektion,Röntgenbestrahlung oder Therapie mit radioaktivem Jod oder thyreostatischen Substanzen die Ursache sein;darauf folgt ein primäres Myxödem im späteren Leben.Zum dritten kann ein Myxödem sekundär infolge Versagens des Hypophysenvorderlappens entstehen. Gleichgültig welcher der vielen möglichen Gründe die Hypothyreose verursacht,so ist doch der Ausfall des Schilddrüsenhormons für das Entstehen des diffusen Myxödems ausschlaggebend (Lever; Gertler;Musger).

Unter normalen Bedingungen stimuliert Thyroxin die Freisetzung von Hyaluronidase im Bindegewebe;Hyaluronidase baut Mucin ab, d.h. sie spaltet Hyaluronsäure in N-Acetyl-Glucosamin und Glucuronsäure.Da bei der Hypothyreose Thyroxin fehlt bzw. vermindert ist,wird Mucin nicht mehr abgebaut.Die Mucinbildung wird hierbei nicht beeinflußt (Lever).

Klinik

1) Anamnese

Neben einer Hypothyreose der verschiedensten Ursachen können gelegentlich leichte Ermüdbarkeit, Gemütsschwankungen und Kopfschmerzen auftreten. Sehr häufig wird das Myxödem von Parästhesien der Extremitäten begleitet (Lever).

2) Hauterscheinungsbild

Die Haut schwillt stark an und zeigt feinlamelläre Schuppung. Wenn das Gesicht von den Veränderungen betroffen ist, kann die Mimik dadurch verlorengehen. Meist ist die Haut gelblich gefärbt, was durch eine Hypercarotinämie hervorgerufen wird (Lever; Musger).

3) Atypische Verläufe

Warin beschrieb drei Fälle von diffusem Myxödem, bei denen ein Eczéma craquelé als Hauptsymptom vorhanden war. Die Therapie mit α-Thyroxin hatte Erfolg.

Über einen Patienten, der an einem Myxödem bei Hypothyreose und an einer Hydrozele des rechten Scrotum litt, berichteten Isaacs und Havard. Die starke Schwellung des Scrotum bildete sich nach Behandlung mit Ampicillin, α-Thyroxin und Physiotherapie zurück.

4) Pathologische Anatomie der Haut

Die histologische Untersuchung der Haut zeigt in schweren Fällen geschwollene Kollagenbündel, die in Einzelfasern aufgesplittert sind. Daneben findet man basophile Körner und Fäden aus Mucin. Außerdem läßt sich das Gewebe metachromatisch anfärben (Lever).

5) Innenorganbefunde

Außer den Schilddrüsenstörungen kann man verschiedene Symptome beobachten wie zum Beispiel diffuser Haarausfall, Hypothermie, Hypotonie, Hyporeflexie, Anämie, verminderte Pulsfrequenz, geistige Trägheit, Obstipation, Heiserkeit und verminderte Genitalfunktionen (Gertler).

6) Relevante Laboratoriumsergebnisse

Grundumsatz und eiweißgebundenes Jod sind erniedrigt und die Jodaufnahme in der Schilddrüse vermindert. Der Cholesterinspiegel im Serum kann erhöht sein (z.B. beim primären Myxödem). Beim

sekundären Myxödem ist kein thyreotropes Hormon im Serum zu finden,während beim primären Myxödem thyreotropes Hormon im Serum durch kompensatorische Maßnahmen der Hypophyse vorhanden sein kann (Lever;Warin).

7) Besondere Untersuchungsmethoden

Auf Metachromasie kann mit der Toluidin- oder der Thioninfärbung geprüft werden.Durch Einwirkung von Hyaluronidase kann die metachromatische Färbung wieder beseitigt werden.Saure Mucopolysaccharide färben sich mit Alcian-Blau blau an.

Diagnose

Hypothyreose und die im Abschnitt "Anamnese" beschriebenen Nebenerscheinungen sowie Hautveränderungen geben einen ersten Hinweis auf das Bestehen eines Myxödems.Durch Bestimmung des Thyroxin-Spiegels im Serum und Nachweis der Mucopolysaccharide und der Metachromasie durch entsprechende Färbungen der histologischen Schnitte kann die Verdachtsdiagnose verifiziert werden.

Differentialdiagnose

Durch die Feststellung der Hypothyreose ist das Myxoedema diffusum leicht von anderen Mucinablagerungen zu unterscheiden. Zur Abgrenzung eines sekundären Myxödems von einem primären dient die Injektion von thyreotropem Hormon und radioaktivem Jod.Beim sekundären Myxödem steigt das eiweißgebundene Jod im Serum an und radioaktives Jod wird in der Schilddrüse veremhrt gespeichert (Lever).

Zur Unterscheidung von Myxödem und anderen Ödemformen dient die Möglichkeit,Dellen einzudrücken;beim diffusen Myxödem ist dies im allgemeinen nicht möglich.

Therapie und Prophylaxe

Die Behandlung mit Schilddrüsenhormon verspricht außer bei endemischem Jodmangel gute Erfolge (Lever;Warin;Christianson und Mitchell).Zusätzlich sollten eventuell Corticoide gegeben werden,um einer Nebenniereninsuffizienz vorzubeugen (Christianson und Mitchell;Lever).

Prognose

Die Veränderungen können sich völlig zurückbilden.

B. Myxoedema circumscriptum (tuberosum) praetibiale

Ätiologie und Pathogenese

Das Myxoedema circumscriptum praetibiale entsteht fast immer nach einem Eingriff an der Schilddrüse mittels Operation, Thyreostatica oder Radiojodtherapie, der aufgrund einer hyperthyreotischen Stoffwechsellage nötig geworden war (Lever; Asboe-Hansen; Gertler). Im Anschluß an diese Therapie oder nach spontaner Atrophie der Schilddrüse wird der Hypophysenvorderlappen zu verstärkter Produktion von TSH angeregt, um den niedrigen Thyroxin-Spiegel im Serum zu kompensieren. Das thyreotrope Hormon besteht aus vier verschiedenen Faktoren, dem thyreotropen Faktor, der die Sekretion der Schilddrüse anregt, dem exophthalmotropen Faktor, der für die Entstehung des Exophthalmus verantwortlich ist, dem fettmobilisierenden Faktor, der die Mobilisierung von Fett und Ansammlung in Leber, Muskeln und Nieren hervorruft und dem (hypothetischen) histiotropen Faktor, der für die Mucinansammlung in der Haut wichtig ist; die Bildung des circumscripten Myxödems ist also von der Produktion des Schilddrüsenhormons unabhängig (Kind und Hornstein).

Der histiotrope Faktor verursacht nun entweder eine erhöhte Mucinbildung in Fibroblasten bzw. Mastzellen oder eine verringerte Freisetzung von Hyaluronidase (Lever; Asboe-Hansen; Ippen; Musger). Der enzymatische Einfluß der Hyaluronidase auf die Mucinmenge besteht darin, daß Hyaluronidase gewöhnlich die Hyaluronsäure abbaut und zwar zu N-Acetyl-Glucosamin und Glucuronsäure. Wenn nun das Gleichgewicht zwischen Hyaluronidase und Hyaluronsäure gestört ist, kann Hyaluronsäure nur noch in geringem Maße abgebaut werden, und damit wird die Grundlage für das Entstehen von Mucinablagerungen in der Haut geschaffen (Lever).

Dazu kommt noch, daß die Strömung in den Blutgefäßen der Endstrombahn verlangsamt ist, was wahrscheinlich durch sogenannte Sperrarterien (Gefäße mit mauerartig angeordneten Zellen zwischen Elastica interna und Endothel) hervorgerufen wird (Lever), und daß durch die lokale Hypoxie eine Ablagerung von Mucopolysacchariden aus dem Blut begünstigt wird (Gertler).

Für eine direkte bindegewebszellige Sekretion der mucoiden Substanz sprechen folgende Beobachtungen: Korting,Nürnberger und Müller unterschieden zwei Arten von Bindegewebszellen: a) die typischen Fibroblasten mit feinen Filamenten in ihrem Cytoplasma,die der Neofibrillogenese dienen und b) sternförmige Bindegewebszellen ("Mucoblasten"),die durch die Zellausläufer netzartig miteinander verbunden sind.In ihrem Cytoplasma befinden sich Alcian-Blau-positive,metachromatisch reagierende,staubförmige Granula;in den Zellausläufern sind Vesikel mit feingranuliertem Inhalt zu beobachten,die sich anscheinend in den Interzellularraum entleeren.In der Umgebung der Zelle ist ebendieses Material in großer Menge zu finden.
In verschiedenen Untersuchungen konnte ein die Thyreoidea stimulierender Antikörper,LATS - ein Ig-γ-Globulin bzw. 7S-γ-Globulin - nachgewiesen werden,der mit dem Auftreten des Myxoedema circumscriptum praetibiale in Zusammenhang steht (Hetzel und Wall;Kind und Hornstein).Während bei den fünf Patienten von Hetzel und Wall spontane oder induzierte Schwankungen des Antikörpers von entsprechenden Exacerbationen oder Remissionen des Myxödems begleitet waren,konnten Schermer,Roenigk,Schumacher und McKenzie bei erhöhtem LATS-Spiegel keine ausreichende Korrelation zwischen der Schwere der Hautveränderungen und dem LATS-Spiegel im Serum feststellen.
In einem Fall wurde eine primäre Hypothyreose infolge einer Jodverwertungsstörung für die Ursache des Myxoedema circumscriptum gehalten (Reinhard,Sieberth und Mertz).

Klinik

1) Anamnese

Wie schon erwähnt geht dem Myxoedema circumscriptum praetibiale meist eine Hyperthyreose voraus (Asboe-Hansen;Tirlea,Pintican und Sirbu;Wolff;Gertler;Musger;Hetzel und Wall;Lever);in vielen Fällen besteht gleichzeitig ein Exophthalmus (Hetzel und Wall; Lever;Reinhard,Sieberth und Mertz;Musger;Gertler),der aber durch den Einfluß des exophthalmotropen Faktors hevorgerufen wird und nichts mit dem histiotropen Faktor zu tun hat.
Die Hyperthyreose kann manchmal auch fehlen (Duperrat,David und

Lauret;Massé,Caraes und Jego).

2) Hauterscheinungsbild

Zuerst tritt eine umschriebene Rötung auf (Gertler),der dann vorwiegend symmetrische,handflächengroße,ziemlich scharf begrenzte,teigige bis derbe,nicht eindellbare,flache bis leicht sich vorwölbende Infiltrate von wachsartiger,bräunlicher oder bläulichroter Farbe folgen.Die Infiltrate können auch knotenartig verdickt sein.Die Hautoberfläche sieht wie eine Orangenschale aus durch die eingezogenen Follikel.Oft findet man ausserdem vergröberten Haarwuchs.Die Infiltrate sind bevorzugt an der Streckseite der Unterschenkel lokalisiert (Lever;Wolff;Musger;Gertler),aber auch Ödeme der Unter- und Oberlider und des Gesichts (Massé,Caraes und Jego) und Mucinablagerungen in alten Narben (Asboe-Hansen;Kind und Hornstein) wurden beschrieben. Die acht Fälle der Bonner Hautklinik sollen an dieser Stelle ausführlicher besprochen werden:

1) eine 58jährige Patientin mit Hyperthyreose,die seit 15 Jahren Knotenbildungen beobachtet hatte.Zur Zeit der Untersuchung in der Hautklinik bestanden im Bereich des rechten Fußrückens ein hühnereigroßer,fester Tumor und über den ganzen Unterschenkel verteilt mehrere pflaumengroße,feste,nicht verschiebliche Knoten.Die Haut zeigte ein gelbliches Kolorit und erweiterte Follikel.Histologisch konnten in der Hornschicht einzelne parakeratotische Herde festgestellt werden.Die Epidermis mit den Retezapfen war akanthotisch.Die Umgebung der etwas ausgezogenen Gefäße war gering lympho-histiocytär infiltriert.Im mittleren Corium befand sich eine breite,im Kollagen ganz lockere Zone; die Kollagenbündel waren teilweise ganz fein aufgesplittert. Über dem Mittelfußknochen war eine knotenförmige Verschattung der Weichteile zu sehen.Die Laboratoriumsuntersuchungen ergaben lediglich eine beschleunigte BSG und eine Eosinophilie von 9 rel%.

2) eine 34jährige Frau,die ebenfalls an einer Hyperthyreose und zusätzlich an einem Exophthalmus litt.Fünf Wochen zuvor waren plötzlich harte,schmerzhafte Schwellungen an beiden Unterschenkeln aufgetreten,die von den Füßen bis zu den Knien reichten.

Die Haut war auffallend marmorisiert,hart und stark sklerosiert;es konnten keine Dellen eingedrückt werden.Die histologische Untersuchung ergab eine circumvasale,teils etwas knötchenförmige,lymphocytäre Entzündung im ganzen Corium;dazwischen war das Bindegewebe ödematös aufgelockert.Die Körpertemperatur war leicht,der Grundumsatz auf 71% erhöht,das Gesamtcholesterin auf 112mg% erniedrigt.

3) eine 43 Jahre alte Frau mit vorausgegangener Hyperthyreose und Exophthalmus.Symmetrisch an beiden Unterschenkelstreckseiten bestanden kissenartige,derbe,graurote Anschwellungen;die Haut darüber zeigte ein orangenschalenartiges Aussehen;Dellen waren eindrückbar.Zusätzlich fanden sich an beiden Handinnenflächen multiple stecknadelkopfgroße,intraepidermale Bläschen mit teils klarem,teils eitrigem Inhalt.In der histologischen Untersuchung waren eine deutliche Orthohyperkeratose und eine leicht akanthotische Epidermis zu sehen.Im Corium waren die Kollagenfasern deutlich netzförmig rarefiziert und verschmälert;außerdem war ein Ödem zu finden.Zwischen Corium und Epidermis trat eine schmale bandförmige Zone mit normal gestaltetem Bindegewebe auf.Die Hautanhangsorgane schienen atrophisch zu sein.Auch im Röntgenbild der Unterschenkel konnte ein Ödem diagnostiziert werden.Die Cutis war auf 6mm Breite angeschwollen (normal 1mm).Die Laboruntersuchungen ergaben keine Besonderheiten.Die Behandlung mit einem DMSO-haltigen Präparat brachte keine wesentlichen Erfolge;nach intraläsionalen Injektionen von Hyaluronidase war ein deutlicher dellenartiger Substanzverlust zu verzeichnen.

4) eine 65jährige Patientin,die anamnestisch eine Hyperthyreose und seit 6 Monaten derbe Platten an beiden Unterschenkeln und Füßen angab.An den veränderten Stellen und auch am Stamm war Juckreiz aufgetreten.An beiden Unterschenkeln wurde eine Varicosis diagnostiziert.Am rechten Unterschenkel prätibial,distal und auf den Fußrücken übergreifend befand sich eine handflächengroße,plattenartige,derbe Anschwellung mit erweiterten Follikeltrichtern;in diesem Fall konnten wieder keine Dellen eingedrückt werden.Im Röntgenbild zeigten Gefäße und Bindegewebe

der Subkutis eine verstärkte Zeichnung,was auf ein Ödem hinwies.Behandelt wurde äußerlich mit 30%ig Ultralan in öliger Zinkpaste,danach Vaselinum flavum und Eucerinum cum aqua.
5) ein 54 Jahre alter Mann,der seit 20 Jahren an kissenartiger Hautveränderungen beider Beine litt.Zuerst war ein weißer Fleck aufgetreten,der immer größer wurde und sich rotgelb verfärbte; gelegentlich hatte Juckreiz bestanden.Nach leichten Traumen war es zu flächenhaften Blutungen gekommen.Zur Zeit der Untersuchung in der Hautklinik konnten an beiden unteren Extremitäten annähernd symmetrisch im Knöchelbereich,an den Waden,auf den Nates und an den Kniekehleninnenseiten kissenartige,gelblich-rosa gefärbte,weiche Schwellungen beobachtet werden.Die Haut der befallenen Regionen war atrophisch und schuppte feinlamellös.Der histologische Befund ergab folgendes: durchgehende,verhältnismäßig gut ausgeprägte Orthohyperkeratose,verschmälerte und abgeflachte Epidermis ohne Reteleisten und Papillarkörper;im oberen Corium war ein schmaler Grenzstreifen in feinste Kollagenfasern aufgelockert,darunter waren die einzelnen Kollagenfaserbündel durch weite Zwischenräume auseinandergedrängt und aufgesplittert,im tieferen Corium auch verdickt und degeneriert.Das elastische Gewebe zeigte eine starke Verminderung und Aufsplitterung.Die subepidermalen Gefäße waren erweitert und von entzündlichem Infiltrat umgeben.In den Laboruntersuchungen konnte nur ein positiver Latex-Anti-CRP-Test festgestellt werden mit einem Titer von 1.Behandelt wurde mit dem durchblutungsfördernden Complamin.
6) ein 56jähriger Patient mit Hyperthyreose.An beiden Unterschenkelstreckseiten waren gut handflächengroße,lividrot verfärbte,diffuse Erytheme vorhanden,in deren Bereich zahlreiche kalkspritzerartige,scharf begrenzte,stecknadelkopfgroße,weiße Flecken sichtbar waren.Vereinzelt kamen auch erbsgroße Blasen mit klarem Inhalt vor,deren Oberflächen ebenfalls weiße Flekken aufwiesen.Die Diagnose "Myxoedema circumscriptum praetibiale" wurde histologisch bestätigt.
7) ein 42jähriger Mann mit Hyperthyreose.Am distalen Drittel beider Unterschenkelstreckseiten war eine kissenartige,derbe,

grau gefärbte,erhabene,taubeneigroße Schwellung aufgefallen.Die oberflächliche Haut war apfelsinenschalenartig eingezogen.Der Patient war wegen der Grundkrankheit schon seit einem Jahr vor dem Auftreten der Hautveränderungen behandelt worden.
8) eine 52 Jahre alte Patientin,die zehn Jahre zuvor an der Schilddrüse operiert wodern war.Seit zwei Jahren hatte sie Veränderungen an beiden Unterschenkeln (tibial) beobachtet,die für ein Myxoedema circumscriptum praetibiale typisch waren.Juckreiz hatte nicht bestanden.Die Diagnose wurde histologisch gesichert.

3) Atypische Verläufe

Über einen diagnostisch unklaren Fall wurde von Laugier,Hunziker et al. berichtet.Es handelte sich um eine 85jährige Frau, die neben jahrelangen Ödemen am Unterschenkel eine scharf begrenzte,landkartenförmige,leicht erhabene,erythematöse Plaque aufwies.Histologisch konnten nur Fibroblasten- und Kapillarproliferation,aber kein Mucin nachgewiesen werden.Die BSG war leicht erhöht;es bestand ein geringfügiger Diabetes mellitus. Ohne Behandlung kam es zur vollständigen Abheilung.

4) Pathologische Anatomie der Haut

Mucin läßt sich besonders in den tieferen Schichten des Coriums in Form von Körnchen,Fäden und amorphen Ablagerungen nachweisen.Die Kollagenfasern sind durch die Mucinablagerungen voneinander weiter entfernt als unter normalen Bedingungen;sekundär sind sie aufgesplittert und degeneriert.Meist sind die Fibroblasten,manchmal auch die Mastzellen vermehrt.Wie schon unter "Ätiologie und Pathogenese" berichtet,werden die Bindegewebszellen in typische Fibroblasten und "Mucoblasten" unterteilt (Korting,Nürnberger und Müller).Auch neugebildetes Kollagen ist zu finden (Lever).Im Gewebe sind vor allem die sauren Mucopolysaccharide vermehrt.In einigen Fällen wurde das Vorhandensein von sogenannten Sperrarterien beobachtet (Lever). Kobayasi,Danielsen und Asboe-Hansen untersuchten Hautbiopsiematerial von drei Patienten und stellten fest,daß die Dermis eine Ansammlung von Mikrofibrillen mit Auswüchsen aus saurem Glykosaminoglykan und ein amorphes Material mit Glykoprotein

enthielt. Außer einem vermehrten Abbau von Kollagenfibrillen fanden sie Mastzellen verschiedener Granulumtypen, Fibroblasten mit erweitertem rauhem endoplasmatischem Retikulum und Makrophagen in den Mucinarealen.

5) Innenorganbefunde

Die inneren Organe sind von den Mucinablagerungen nicht betroffen.

6) Relevante Laboratoriumsergebnisse

Das thyreotrope Hormon im Serum kann wie auch das γ-Globulin erhöht sein (Lever; Degos, Civatte, Clauvel und Danon). Der Grundumsatz, das eiweißgebundene Jod im Serum und die radioaktive Jodspeicherung in der Schilddrüse sind vor der Behandlung der Hyperthyreose erhöht; danach können sie normal, subnormal oder erhöht sein (Lever; Gertler). Kind und Hornstein fanden bei ihren Patienten erhöhte LATS-Spiegel im Serum.

7) Besondere Untersuchungsmethoden

Außer den Untersuchungen zur Feststellung einer Hyperthyreose und eines eventuell erhöhten LATS-Spiegels können in histologischen Schnitten Metachromasie durch Färbung mit Toluidin und Aufhebung dieser Färbung durch Einwirken von Hyaluronidase und saure Mucopolysaccharide mit der Alcian-Blau-Färbung nachgewiesen werden.

Diagnose

Zusammenfassend kann man auf folgende, diagnostisch wichtige Punkte hinweisen: eine früher schon festgestellte Hyperthyreose, teilweise mit Exophthalmus, die durch eine Operation, mit Thyreostatica oder Radiojod behandelt wurde, oder eine spontane Atrophie der Schilddrüse sind die Grundlage für die Entwicklung eines Myxoedema circumscriptum praetibiale. Die durch Beobachtung der oben schon ausführlich besprochenen Hauterscheinungen naheliegende Diagnose sollte durch histologische Untersuchungen (z.B. Färbung mit Toluidin etc.) und Laboruntersuchungen wie z.B. Bestimmung des Grundumsatzes, der LATS-Aktivität, des γ-Globulins und des Serumspiegels des thyreotropen Hormons gesichert werden.

Differentialdiagnose

Die Abgrenzung des prätibialen Myxödems gegen andere Myxodermien ist relativ einfach und kann durch die Feststellung der Schilddrüsenstoffwechsellage und entsprechend genaue Bestimmung des LATS-Spiegels im Serum geschehen,der beim Myxoedema circumscriptum praetibiale immer erhöht ist.

Therapie und Prophylaxe

Für die Behandlung des oft bestehenden Exophthalmus werden Röntgenbestrahlung des Hypophysenvorderlappens,ACTH oder Corticosteroide empfohlen (Lever).

Verschiedene Autoren erwähnen Behandlungserfolge nach intralokalen Injektionen von Hyaluronidase (Lever;Tirlea,Pintican und Sirbu;Prokopchuk,Chepik,Denisevich und Eremenko) und/oder Gabe von Corticoiden (Tirlea,Pintican und Sirbu;Winand und Lapière; Jones und Williams;Duperrat,David und Lauret;Lever).Daneben wurden auch Immunsuppressiva (Winand und Lapière),Chloraminophen (Duperrat,David und Lauret) oder Thyreoidin (Prokopchuk, Chepik,Denisevich und Eremenko) gegeben.

Lang,Sisson und Lynch und Wolff hatten mit intraläsionalen Injektionen oder oraler Gabe von Triamcinolon eine völlige Rückbildung der Hauterscheinungen erreicht.

Prognose

Das Myxoedema circumscriptum praetibiale verläuft chronisch; trotzdem kann es sich oft nach mehreren Jahren spontan zurückbilden.

C. Normothyreote Myxodermie

Bei der normothyreoten Myxodermie unterscheidet man zwei Formen,den Lichen myxoedematosus und das Skleromyxödem (Arndt-Gottron),wobei man allerdings erwähnen muß,daß auch Übergangsformen auftreten.

Ätiologie und Pathogenese

Hierbei handelt es sich um Myxodermien,die bei normaler,also euthyreoter Schilddrüsenstoffwechsellage bestehen.Hormonelle Einflüße wie bei Myxoedema diffusum und Myxoedema circumscriptum praetibiale auf die Entwicklung der Dermatose sind also

nicht zu verzeichnen.
Die Ursache dieser Krankheit sehen Lever und Eberhartinger und Ebner (1965) in einem gestörten Gleichgewicht zwischen Hyaluronsäure und Hyaluronidase,deren Freisetzung wahrscheinlich durch einen lokalen Faktor gestört ist.Auch ein verlangsamter Blutstrom der Endstrombahn spielt eine Rolle (Musger;Gertler). Als primärer Faktor für die Entstehung des Skleromyxödems und auch des Lichen myxoedematosus wird die Paraproteinämie angesehen (Hardmeier und Vogel;Pambor und Höfs;Braun-Falco und Weidner;Proppe,Becker und Hardmeier;Kleine-Natrop,Jacobi und Engel 1969;Degos,Civatte,Clauvel und Danon).Die Paraproteine sind aber bei den verschiedenen Patienten nicht identisch.Daraus schloßen Hardmeier und Vogel,daß ein bestimmter Teil des Paraproteins für den Dermatotropismus verantwortlich sein muß. In einigen Fällen wurde zusätzlich eine Vermehrung der Plasmazellen im Knochenmark bzw. ein Plasmocytom beobachtet (Proppe, Becker und Hardmeier).Über die weiteren Einzelheiten besteht aber noch keine Klarheit.Die Vermehrung der γ-Globuline (eventuell durch einen Leberschaden hervorgerufen) stellen Kleine-Natrop,Jacobi und Engel (1969) in den Mittelpunkt der Erörterungen.Ob nun die von den Fibroblasten bzw. "Mucoblasten" gebildeten Mucopolysaccharide aufgrund der erhöhten γ-Globuline in Mucine umgewandelt werden und mit den Serumproteinen als Komplex im Gewebe abgelagert werden (vgl. Kleine-Natrop,Jacobi und Engel),oder ob die Eiweißfraktionen von der Leber über das Serum in das geschädigte Gefäßgewebe gelangen und im Falle einer verlangsamten Blutströmung dann ausgefällt werden (vgl. Kleine-Natrop,Jacobi und Engel),ist noch nicht entschieden. Auch ein möglicher Autoimmunmechanismus wird diskutiert (Hardmeier und Vogel;Winand).
Lai A Fat,Suurmond,Rádl und van Furth konnten in Kulturen von Knochenmark und von einem entnommenen Stück erkrankter Haut nachweisen,daß in beiden Fällen IgG synthetisiert wurde,also ein Paraprotein,das die gleichen Eigenschaften aufwies wie das im Serum vorhandene.Howsden,Herndon und Freeman konnten ebenfalls IgG in der Haut nachweisen,fanden bei ihrem Patienten al-

lerdings kein Paraprotein im Serum. Ferrandiz, Lecha und Pinol hingegen fanden keinerlei abnormes Paraprotein.
Grundsätzlich kann man die Myxodermien zu den paraproteinämischen Retikulosen rechnen. Nach Proppe, Becker und Hardmeier sollte ein "Syndrom aus diffuser, ohne schwerwiegendere Osteolyse einhergehender Plasmazellwucherung, Paraproteinämie, teils kristalliner Paraproteinose und Mucopolysaccharidose mit Skleromyxödem Arndt-Gottron" gegenüber anderen Krankheitsbildern wie multiplem Myelom, Morbus Waldenström und Retikulosen, die von einem Skleromyxödem begleitet werden, abgegrenzt werden.
Andererseits werden die Myxodermien als sekundäre Mucinablagerungen angesehen, entzündlich-reaktiv (Braun-Falco und Weidner), mutagen oder, wie in einem Fall, eventuell nach einer seroaktiven, klinisch stummen Toxoplasmoseinfektion (Pambor und Höfs) entstanden bzw. bei einer Lymphogranulomatose (Kleine-Natrop, Jacobi und Engel 1969).

Klinik

1) Anamnese

Wie schon oben ausgeführt wurde, ist zunächst auf eine Paraproteinämie zu achten. Weiterhin muß daran gedacht werden, daß in manchen Fällen eine Plasmocytose (Braun-Falco und Weidner) oder ein Plasmocytom (Feldman, Shapiro, Pick und Slatkin) besteht bzw. gelegentlich die Mucinablagerungen bei anderen Krankheiten, wahrscheinlich sekundär, z.B. bei Lymphogranulomatose (Kleine-Natrop, Jacobi und Engel 1969) auftreten.

2) Hauterscheinungsbild

a) Lichen myxoedematosus

Enerbäck und Mobacken unterteilten die Hauterscheinungen bei Lichen myxoedematosus in vier Gruppen: 1) generalisierte lichenoide papulöse Eruptionen verbunden mit Verhärtung des Gewebes (Übergang zum Skleromyxödem); 2) diskrete papulöse Eruptionen an Stamm und Extremitäten; 3) lokalisierte bis generalisierte lichenoide Plaques; 4) urticarielle Plaques und nodulöse Eruptionen, die in die lichenoide Form übergehen können.
Meist werden beim Lichen myxoedematosus stecknadelkopfgroße, halbkugelig aufsitzende Knötchen von weißlich-gelblicher oder

blaßrosa Farbe beschrieben,die einzeln,gruppiert,ketten- oder netzförmig angeordnet sind und eine derbe Konsistenz,eventuell auch eine zentrale Nabelung haben (Lever;Gertler;Smith;Kuokkanen;Colomb,Racouchot und Vittori).Es kommen aber auch große Knoten,ödematöse Schwellungen und diffuse Hautverdickung als Ausdruck des Übergangs zum Skleromyxödem vor.Die Lokalisationen sind Extremitäten,Gesicht,Stamm,behaarter Kopf,Steißbeingegend und Gelenkbereich (Lever;Colomb,Racouchot und Vittori;Kuokkanen;Smith;Fay und Khoo).Johnson,Horowitz,Charles und Cooper schilderten einen Fall mit pruriginösem Exanthem im Gesicht,an Stamm und Extremitäten,das sich histologisch als Lichen myxoedematosus darstellte.

Die einzige Patientin der Bonner Hautklinik mit einem Lichen myxoedematosus hatte ein halbes Jahr zuvor das Auftreten von papulösen Hautveränderungen an Händen,Armen und Oberkörper bemerkt.Die zahlreichen Veränderungen befanden sich an beiden Handrücken,an den Streckseiten der Arme,am Nacken und am vorderen Halsabschnitt und waren flächenhaft angeordnet,etwa linsengroß und bräunlich gefärbt.Gelegentlich bestand Juckreiz.Daneben konnten eine Hypertonie,eine leicht erhöhte BSG,ein Blutzucker von 101mg% (nüchtern),eine Herzinsuffizienz und eine euthyreote diffuse Struma festgestellt werden.In der Anamnese fiel lediglich eine Viruspneumonie im vorhergehenden Jahr auf.

b) Skleromyxödem

Hierbei ist besonders eine ausgedehnte Hautverdickung im Gesicht und an den Extremitäten zu beobachten.Die gut verschiebliche Haut zeigt vor allem um die Gelenke,aber auch im Gesicht eine grobe Faltenbildung;auch die Finger können oft dickhäutig sein.Daneben kommen generalisierte Knötchen vor,die wie beim Lichen myxoedematosus in Ketten aufgereiht sein können (Lever). Auch bestehen in manchen Fällen zusätzlich maculöse Erytheme (Braun-Falco und Weidner).

3) Atypische Verläufe

Einige Besonderheiten sollten an dieser Stelle erwähnt werden. Duperrat und Vanbremeersch berichteten über einen 40jährigen Patienten mit einem mucinösen Tumor über dem rechten Knie,und

Kleine-Natrop,Jacobi und Engel (1970) schilderten einen Fall mit Morbus Hodgkin und Erythrodermie,wobei das histologische Bild der Haut auf eine Mucinose schließen ließ.
Bureau,Hervouet,Barrière,Mussini-Montpellier,Bureau und Litoux beschrieben den Fall einer 44jährigen Patientin mit einer papulösen Mucinose und einer ganglionären,d.h. Mucinablagerungen im Parenchym des axillären Lymphknotens.Bei der Patientin bestanden eine Anämie von 3,3 Mill.Erythrocyten,eine Leukopenie von 2500 Leukocyten,und die BSG war stark beschleunigt.
Perry,Kierland und Montgomery berichteten über drei Fälle mit Plaque-artiger cutaner Mucinosis (PCM),zwei Frauen und ein Mann.Dabei wurden symmetrische,asymptomatische Veränderungen, erythematöse urticarielle Papeln am oberen Teil des Rumpfes beobachtet,die sehr dicht beieinander liegen und zu Plaques konfluieren können.Histologisch ergab sich ein Netzwerk von Fasern und feine Granula direkt unter der Epidermis und um die Gefäße des oberen Coriums und die Haarfollikel;perivaskulär und -follikulär waren Lymphocyteninfiltrate zu sehen.
Steigleder,Gartmann und Linker beschrieben mehrere Fälle (drei Frauen und zwei Männer im Alter von 20 bis 48 Jahren) des REM-Syndroms (retikuläre erythematöse Mucinosis),das sie als neue Entität erkannten.Dabei handelte es sich um flächenhafte oder netzförmige,manchmal unscharf begrenzte,blau-rötliche Erytheme im Brust- und Rückenbereich und den angrenzenden Hautpartien mit geringer zentraler Infiltration ohne oder mit nur geringen subjektiven Beschwerden.Teilweise bestand Juckreiz;die Veränderungen begannen oder verschlimmerten sich bei manchen Patienten nach Sonnenexposition.Die Krankheit breitete sich langsam aus.Bei der histologischen Untersuchung ergaben sich perivaskuläre Infiltrate von Rundzellen - wahrscheinlich Lymphocyten - und einer Substanz - möglicherweise saure Mucopolysaccharide -, die sich mit Alcian-Blau färbte;die Mucicarmin- und Metachromasie-Färbungen waren negativ.Die Therapie mit Corticosteroiden, lokal und systemisch,war ohne Erfolg;nach Behandlung mit Rhetis (Antimalariamittel) ging die Erkrankung ganz zurück.Nach Steigleder,Gartmann und Linker müssen von der retikulären erythema-

tösen Mucinosis Arzneimittelexanthem,Lichtdermatose und Lupus erythematodes abgegrenzt werden.
Bei diesen Fällen bestand eine gewisse Ähnlichkeit mit der PCM, die von Perry,Kierland und Montgomery beschrieben wurde.Allerdings gab es bei der histologischen und der histochemischen Untersuchung Unterschiede insofern,als die Ablagerungen bei der PCM Metachromasie zeigten und sich mit PAS und Mucicarmin färbten und sich außerdem unter der Epidermis fleckförmig verteilt befanden.Im Gegensatz dazu war beim REM-Syndrom die Substanz im Corium abgelagert.
Eine weitere Veröffentlichung von Steigleder beschäftigte sich mit zwei Patientinnen;die eine litt an einer PCM,die andere zeigte mehr papulöse Hautveränderungen,die man zwischen REM-Syndrom und PCM einordnen konnte.Bei der Übergangsform zwischen dem REM-Syndrom und der PCM war die Kollagenstruktur der oberen Cutis völlig verändert,die Cutis färbte sich metachromatisch. Zwischen den feinen Kollagenfasern befand sich ein feines,körniges Material;Eosin-,Toluidinblau-,Alcian-Blau-,Giemsa- und Mucicarmin-Färbungen waren positiv.In der oberen Cutis waren sternförmige Zellen zu sehen;in den metachromatischen Bezirken waren die reifen Kollagenfasern reduziert;Mastzellen waren weder vermindert noch vermehrt.Die Granula waren in Cytoplasmasträngen lokalisiert,die sich von zwischen dem Kollagen gelegenen,zum Teil sternartigen Zellen (eventuell Fibroblasten) durchs Bindegewebe zu anderen Zellen ausdehnten.Im stratum subpapillare und um die Hautanhangsgebilde waren die erweiterten Gefäße von mantelartigen Lymphocyteninfiltraten umgeben.
Bei der PCM beobachtete Steigleder im ödematösen Bindegewebe der oberen Cutis viele sternförmige Zellen und eine massive Metachromasie im stratum papillare und subpapillare.Auch hier waren die Gefäße erweitert und von lymphoiden Infiltraten umgeben.Das Kollagen war durch die metachromatische Substanz zurückgedrängt worden.
Auch die Veränderungen der PCM sprachen auf Rhetis an;bei zu frühem Absetzen des Medikamentes besteht allerdings Rezidivgefahr.

Da Übergänge zwischen dem REM-Syndrom und der PCM offensichtlich möglich sind und die beiden Mucinosen in Bezug auf die Lokalisation und den therapeutischen Erfolg mit Rhetis übereinstimmen,vermutete Steigleder,daß es sich doch um ein und dasselbe Krankheitsbild handeln könnte.Perry,Kierland und Montgomery ordneten die PCM dem Lichen myxoedematosus zu;dafür spricht der histologische Befund,wenn auch in der Morphologie gewisse Unterschiede bestehen.Insgesamt gesehen könnt man also die PCM und das REM-Syndrom als ungewöhnliche Formen des Lichen myxoedematosus ansehen.

4) Pathologische Anatomie der Haut

Beim Lichen myxoedematosus sind die Mucinablagerungen,bestehend aus sauren Mucopolysaccharidkomplexen und Mucoproteiden (Binazzi und Calandra),d.h. aus Hyaluronsäure,Chondroitinsulfat,neutralen Glykoproteinen (Lai A Fat,Suurmond,Rádl und van Furth; Binazzi und Calandra;Enerbäck und Mobacken;Lever),vor allem im oberen,aber auch im mittleren Corium (Lever;Smith;Kuokkanen; Enerbäck und Mobacken;Nagy,Mészáros und Daróczy) zwischen den Kollagenbündeln lokalisiert (Enerbäck und Mobacken).Dadurch ist das Corium verbreitert (Johnson,Horowitz,Charles und Cooper). Entsprechend den kleinen Knoten der Haut sind die Mucinablagerungen auf kleinere Bezirke beschränkt (Lever).Die Fibroblasten sind vermehrt (Lever;Smith).Johnson,Horowitz,Charles und Cooper unterschieden zwei Fibrocytentypen: a) länglich ausgezogene (arm an Organellen),die in Zusammenhang mit der vermehrten Mucopolysaccharidproduktion stehen und b) sternförmige (organellenreiche),die Kollagen produzieren und phagozytieren.Korting und Denk bezeichneten diese sternförmigen Bindegewebszellen mit feinen Granula im Cytoplasma als "Mucoblasten",die für die Sekretion mucoider Substanzen verantwortlich sind.
Stellenweise kann auch eine entzündliche Reaktion festgestellt werden (Smith;Beerman und Hoyos;Johnson,Horowitz,Charles und Cooper).Manchmal ist auch das Kollagen vermehrt (Lever).Zwischen den Kollagenbündeln fanden Rowell,Waite und Scott ein IgG-Globulin.Lapière,Winand und Simar beschrieben stark veränderte Fibroblasten mit intrazellulären Vakuolen,die zunächst

eine Flüssigkeit mit nur wenig organischen Substanzen enthielten. Die Membran der Vakuolen war mit Ribosomen besetzt, d.h. es handelte sich um stark erweiterte Ergastoplasma-"Säcke" und damit vermutlich um die Antwort auf eine intensive Proteinsynthese. Im späteren Stadium fanden die Autoren eine amorphe fibrilläre Substanz. Die Zellen waren schließlich fast ganz mit dieser Substanz angefüllt und enthielten nur noch Reste von intrazellulären Organellen.

Beim Skleromyxödem liegen die Mucinablagerungen in Form eines Horizontalbandes im oberen Corium der verdickten Haut (Lever; Hollmann, Verley und Civatte), während den kleinen Knoten der Haut umschriebene Herde von Ablagerungen in meist vertikaler Anordnung entsprechen (Lever). Die Bestandteile der Ablagerungen sind die gleichen wie beim Lichen myxoedematosus. Hardmeier und Vogel halten zumindest beim Skleromyxödem eine Abgrenzung bestimmter Zellformen der Fibroblasten als "Mucoblasten" nicht für gerechtfertigt. Manchmal ist ein Zellinfiltrat aus Lymphocyten, neutrophilen Granulocyten, Mast- und Plasmazellen zu finden (Lever). Braun-Falco und Weidner beschrieben im oberen Corium dichte Infiltrate fibroblastenähnlicher Zellen, Vermehrung der Grundsubstanz, sowohl Vermehrung als auch Degeneration der Kollagenfasern, Proliferation der retikulären Fasern und Verminderung der elastischen Fasern, während sich in einer anderen Untersuchung neben einer Vermehrung der Bindegewebs- und Mastzellen, die einzelne oder mehrere Kollagenfibrillen umschließen, die retikulären, aber vor allem die elastischen Fasern vermehrt zeigten (Hardmeier und Vogel). Auch Colomb, Vittori, Beyvin, Bryon, Guillaud und Kopp fanden vermehrt breite Fibroblasten mit sekretorischer Aktivität und vielen Mikrofibrillen in ihrem Protoplasma, sodaß insgesamt trotz manchmal vermehrter Mastzellen die Mucinbildung auf die Fibroblasten zurückgeführt werden kann.

In der Haut konnte außerdem ein IgG-Protein (monoklonal mit einer lambda-ähnlichen Kette) nachgewiesen werden (Howsden, Herndon und Freeman; Colomb, Vittori, Beyvin, Bryon, Guillaud und Kopp; Lai A Fat, Suurmond, Rádl und van Furth).

In seltenen Fällen kann Mucin auch in den Arterienwänden abgelagert sein (Lever).

5) Innenorganbefunde

Außer einer peripheren Muskelschwäche bzw. Myositis oder einer myogenen Schädigung (Grussendorf und Gahlen;Braun-Falco und Weidner;Johnson,Horowitz,Charles und Cooper) traten bei einem Patienten Dysphagie und Schluckstörungen auf (Johnson,Horowitz, Charles und Cooper).Oft wird eine Leberschädigung festgestellt (Lever).Auch Herz (Proppe,Becker und Hardmeier)und Nervensystem können betroffen sein.So beobachteten Rudner,Mehregan und Pinkus bei einem Patienten einen Myokardinfarkt und später unspezifische diffuse Funktionsstörungen im EEG gefolgt von einer Hemiparese.

6) Relevante Laboratoriumsergebnisse

In den meisten Fällen kann eine Paraproteinämie vom Typ IgG, kappa oder lambda,oder eine Erhöhung des γ-Globulins festgestellt werden (Pambor und Höfs;Suurmond und van Furth;Colomb und Greyssel;Haustein;Feldman,Shapiro,Pick und Slatkin;Lapière, Winand und Simar;Hardmeier und Vogel;Grussendorf und Gahlen; [illegible];Degos,Civatte,Clauvel und Danon;Rowell,Waite und Scott; Smith;Lai A Fat,Suurmond,Rádl und van Furth;Binazzi und Calandra;Eberhartinger und Ebner;Fowlkes,Blaylock und Mullinax). Grussendorf und Gahlen und auch Lapière,Winand und Simar fanden eine vermehrte Ausscheidung von Hydroxyprolin und Hexuronsäure bzw. Polysacchariden.In seltenen Fällen können die Mucoproteide im Serum erhöht sein (Lever;Binazzi und Calandra) oder auch einmal das IgA (Fowlkes,Blaylock und Mullinax).Eberhartinger und Ebner (1965) stellten bei ihrem Patienten außerdem noch eine Erhöhung der Gesamt- und Neutralfette und des Cholesterins im Serum fest.

7) Besondere Untersuchungsmethoden

Wie bei allen Mucinablagerungen sollten die histologischen Schnitte auf Metachromasie mit der Toluidinblau- oder Thionin-Färbung,auf saure Mucopolysaccharide mit der Alcian-Blau-Färbung und auf Beseitigung der metachromatischen Färbung durch Einwirkung von Hyaluronidase geprüft werden.Daneben ist vor al-

lem die Elektrophorese zur Feststellung von Paraproteinen bzw. einer erhöhten γ-Globulin-Fraktion wichtig.

Diagnose

Für die Stellung der Diagnose wichtig sind die Erfragung von eventuellen Vorkrankheiten wie Plasmocytose, die euthyreote Stoffwechsellage und die typischen Hautveränderungen. Die Sicherung der Diagnose gelingt durch die histologische Untersuchung mit den schon ausführlich beschriebenen Färbungen und daneben der Nachweis von Paraprotein bzw. einer erhöhten γ-Globulin-Fraktion in der Elektrophorese.

Differentialdiagnose

Der Lichen myxoedematosus ist gegenüber Lichen amyloidosus, Lichen ruber verrucosus, Lichen nitidus (Gertler) und Lichen moniliformis (Korting und Denk) abzugrenzen.

Das Skleromyxödem kann gut von der progressiven Sklerodermie abgegrenzt werden, bei der die Haut stärker verhärtet ist, eng anliegt und auf der Unterlage nicht verschieblich ist. Im späteren Stadium kann die Haut beim Skleromyxödem schrumpfen und liegt dann ebenfalls straff an, sodaß eine Unterscheidung der beiden Krankheiten nur noch durch das Vorhandensein von kleinen Knötchen und den Mucinnachweis beim Skleromyxödem gelingt. Eine bestehende Knochenmarksplasmocytose muß gegebenenfalls von einem Plasmocytom abgegrenzt werden.

Therapie und Prophylaxe

Um eine Rückbildung der Hautveränderungen zu erreichen, wurde schon vieles erprobt, so zum Beispiel Steroide (Doerman und Hoyos) - allerdings ohne Erfolg -, Rhetis (Steigleder), Ephynal (Colomb, Racouchot und Vittori), Cyclophosphamid (Howsden, Herndon und Freeman), Melphalan (Degos, Civatte, Clauvel und Danon; Feldman, Shapiro, Pick und Slatkin; Kubba und Champion), Chlorochindiphosphat (Nagy, Mészáros und Daróczy), in Hostacain gelöstes Volon 40 (1:4) (Brauner, Fischer und Richter) und intraläsionale Injektionen von Hyaluronidase (Lever), die aufgrund der zahllosen Knötchen keine praktische Bedeutung haben. In fast allen Fällen konnten gute Erfolge verzeichnet werden. Die erstaunlichen Erfolge von Feldman, Shapiro, Pick und Slatkin mit Melphalan

konnten von Degos,Civatte,Clauvel und Danon nicht bestätigt werden.Kubba und Champion hatten ebenfalls Erfolg mit Melphalan.

Prognose

Der Lichen myxoedematosus kann sich wie fast alle Mucinosen spontan zurückbilden,während das Skleromyxödem ausgesprochen chronisch verläuft und unter Umständen auch tödlich verlaufen kann (Lever).

D. Scleroedema adultorum (Buschke)

Ätiologie und Pathogenese

Das Scleroedema Buschke entwickelt sich in fast allen Fällen nach Vorkrankheiten wie grippalen Infekten,Erkältung,Scharlach und Tonsillitis (Lever;Musger).Dazu kommt eine Gleichgewichtsstörung im physikochemischen Verhalten der Grundsubstanz,die eine Vermehrung der Hyaluronsäure zur Folge hat.Dadurch erhöht sich die Viskosität der interstitiellen Grundsubstanz und ruft eine Verhärtung hervor.Das erhöhte Wasserbindungsvermögen verursacht ein Ödem (Lever).Nitzschner und Liebsch vermuteten eine Entgleisung des mitochondrialen Stoffwechsels,da sie mit einem entsprechenden Medikament eine Restitutio ad integrum erzielen konnten.Zum ersten Mal beschrieben Korting,Gilfrich und Meyer zum Büschenfelde nun auch beim Scleroedema adultorum das Vorkommen eines Plasmocytoms.Die Autoren halten das gemeinsame Vorkommen für nicht erstaunlich,da die abgelagerten Substrate beim Scleroedema adultorum und bei den Mucinosen,bei denen Plasmocytome schon beschrieben wurden (also beim Lichen myxoedematosus und beim Skleromyxödem) ja sehr ähnlich sind.

Klinik

1) Anamnese

Wie aus dem Abschnitt "Ätiologie und Pathogenese" hervorgeht, muß auf die Erfragung von infektiösen Vorkrankheiten wie Grippe (Sehgal und Dube),Pharyngitis,Tonsillitis,Masern,Erysipel, Impetigo (van de Staak und Bergers) oder Mumps (Schultze-Rhonhof;Koplon,Luddy und Rabinowitz) besonderen Wert gelegt werden.

2) Hauterscheinungsbild

Die Haut des Nackens, des Rückens und der Schultern ist deutlich verhärtet (Lever; Korting, Gilfrich und Meyer zum Büschenfelde; Krakowski, Covo und Berlin; Ikai) und verdickt (Krakowski, Covo und Berlin), läßt sich schlecht oder gar nicht von der Unterlage abheben und kann leicht bläulich verfärbt sein (Tronnier und Balfanz). Es kann zu ödemartigen Schwellungen kommen (Lever). Poluectov und Arsiriy stellten außerdem Veränderungen der subcutanen Lymphknoten fest.

Zu den Patienten der Hautklinik der Universität Bonn sollen an dieser Stelle einige nähere Angaben gemacht werden. Es handelte sich um:

1) eine 18jährige Patientin, die auch später immer wieder wegen tiefreichenden, harten, plattenartigen Infiltraten an beiden Schultern und Oberarmen, am rechten Unterarm, in der rechten Kniebeuge, am Abdomen in der Umgebung einer Lymphadenektomienarbe am rechten Oberschenkel und an der lateralen Seite der beiden Unterschenkel untersucht wurde. Die Verhärtungen waren von fester, kaum eindrückbarer Beschaffenheit, die Haut nicht von der Unterlage abhebbar. Anamnestisch ergaben sich außer einem leichten Diabetes mellitus und Gewichtszunahme Atemnot, Herzklopfen und leichte Erregbarkeit. BSG, γ-Globulin und der ASL-Titer waren leicht erhöht; im Röntgenbild konnte ein subkutanes Ödem mit beginnender Muskelatrophie festgestellt werden. Im histologischen Präparat zeigte sich das Corium auf etwa das Dreifache der Norm verbreitert; das Bindegewebe war hyalin verquollen und zwischen den einzelnen Balken lagen stärker anfärbbare Bezirke und vermehrte PAS-positive Substanzen. Die Bindegewebssepten der Subkutis waren ebenfalls aufgetrieben und teilweise metachromatisch anfärbbar. Die Umgebung der kleinen Gefäße und Nerven war unauffällig. Die Behandlung mit Dexamethason, Primogeron, Evion forte, Viliquid und Ultraschall zeigte keinen sicheren Erfolg.

2) eine 37jährige Patientin mit Verdickungen an Händen, Füßen und im Gesicht und einer euthyreoten Struma diffusa. Der histologische Befund ergab verstrichene Reteleisten der Epidermis, ein kernarmes Corium mit fraglichem Ödem, eher verminderte Mast-

zellen,ein leichtes perivaskuläres lympho-histiocytäres Infiltrat und basophile Schollen im obersten Corium,die mit Kresylviolett stark angefärbt wurden.Die Laborbefunde waren unauffällig.

3) eine 51 Jahre alte Frau,die in der Anamnese eine euthyreote Struma angab.Die Haut im Gesicht,im Halsbereich,am Nacken,an der vorderen Bauchwand bis zum Nabel und im oberen Thoraxbereich war verdickt,derb,gespannt und nicht eindrückbar.Außerdem bestand eine leichte Verdickung der Finger.Die Fibroblasten waren vermehrt,einzelne Gefäße von Lymphocyten umgeben und die elastischen Fasern etwas rarefiziert.Nur wenige Mastzellen zeigten Metachromasie.Behandelt wurde mit Novothyral und Macocyn.

3) Atypische Verläufe

Von einigen Autoren wurde über mehrere Patienten berichtet,bei denen ein lange bestehender Diabetes mellitus mit dem Scleroedema adultorum kombiniert war (Krakowski,Covo und Berlin;Koplon,Luddy und Rabinowitz;van de Staak und Bergers;Ikai;Fleischmajer,Faludi und Krol).Der Diabetes ist in den meisten Fällen schwer (van de Staak und Bergers),gelegentlich aber auch latent (Fleischmajer,Faludi und Krol) und sehr oft therapieresistent (van de Staak und Bergers;Fleischmajer,Faludi und Krol) bzw. äußerst schwer zu kontrollieren (Krakowski,Covo und Berlin).Die Hautveränderungen sind von unbegrenzter Dauer (van de Staak und Bergers;Krakowski,Covo und Berlin);es kommen keine spontanen Remissionen vor (Krakowski,Covo und Berlin).Die Patienten,überwiegend männlichen Geschlechts (van de Staak und Bergers;Krakowski,Covo und Berlin;Fleischmajer,Faludi und Krol), sind fast immer adipös,haben eine schwere diabetische Retinopathie und häufig Gefäß- oder/und Herzerkrankungen (Fleischmajer,Faludi und Krol;Ikai;van de Staak und Bergers;Krakowski, Covo und Berlin).Auch über Neuropathien wurde berichtet (Krakowski,Covo und Berlin).Van de Staak und Bergers stellten in den Axonen der nichtmyelinisierten Nerven Glykogenanhäufungen fest.Krakowski,Covo und Berlin schlugen vor,das diabetische Scleroedema als zweite Form des Scleroedema adultorum neben das

von Buschke beschriebene zu stellen.
Auch bei der 18jährigen Patientin der Bonner Hautklinik bestand neben dem Scleroedema ein leichter Diabetes mellitus. Mit 44 Jahren war die Patientin immer noch wegen der Hautveränderungen in Behandlung.
Sehgal und Dube berichteten über einen Fall von Scleroedema adultorum, bei dem die histologische Untersuchung ungewöhnliche Veränderungen ergab. Die Epidermis war von fast normaler Dicke, in den Schweißdrüsenausgängen lagen parakeratotische Klumpen und die Epidermis darunter zeigte Dellenbildung und Aufquellung der malpighischen Schicht. Subepidermal konnte man lymphocytäre Infiltrate, vor allem um die Schweißdrüsengänge, sehen. Ein Ödem der Haut bestand nicht. Neben einer beschleunigten BSG fand man ein C-reaktives Protein. Insgesamt gesehen ist nicht mit Sicherheit zu sagen, ob dieser Fall tatsächlich dem Scleroedema zugerechnet werden kann.

4) Pathologische Anatomie der Haut

Die Kollagenfasern sind geschwollen und fragmentiert bzw. homogenisiert (Musger; Ikai; Tronnier und Balfanz). In Spalten des Bindegewebes wurden ödemartige, metachromatisch anfärbbare und durch Hyaluronidase spaltbare Schleimsubstanzen entdeckt (Ikai; Musger; Lever). Die Haut ist dadurch bis zu dreimal dicker als normal (Fleischmajer, Faludi und Krol). Teilweise war das kollagene Bindegewebe basophil (Tronnier und Balfanz). Glykosaminoglykan oder nur Hyaluronsäure sind vermehrt (Fleischmajer, Faludi und Krol; Fleischmajer und Perlish). Phospholipide und freie Fettsäuren waren in veränderter Haut vermindert, ebenso die lipogenetische und die cholesterogenetische Aktivität, während der Triglyceridgehalt erhöht war (Koplon, Luddy und Rabinowitz). Um die Gefäße bestanden Infiltrate aus Lymphocyten, Plasma- und Mastzellen (Musger). Schultze-Rhonhof fand bei seinem Patienten subepidermale Blasen mit Abhebung der Epidermis von der Cutis; die Cutis zeigte leichte Metachromasie.

5) Innenorganbefunde

Augenlider und Bindehaut können geschwollen sein, ebenso Zunge, Pharynx und Larynx, was sich in Kauschwierigkeiten, Schluckbe-

schwerden und Heiserkeit äußert (Lever).Die Skelettmuskulatur ist mitbetroffen,dadurch kann es zu Muskelschwäche und Schmerzen kommen.Auch die Herzmuskulatur kann befallen sein (van de Staak und Bergers).Durch Mucinablagerungen war in einem Fall eine Steifheit des oberen Rückens aufgetreten (Ikai).In Pleura-,Perikard- und Peritonäalräumen können sich Flüssigkeitsergüsse bilden,und auch in andern inneren Organen können Veränderungen beobachtet werden (Lever).Von Holubar und Mach wurden osteosklerotische Veränderungen beschrieben.Van de Staak und Bergers stellten bei einem Patienten mit Scleroedema adultorum und Diabetes mellitus Glykogenanhäufungen in den Axonen der nichtmyelinisierten Nervenfasern fest.

6) Relevante Laboratoriumsergebnisse

Außer der Metachromasie im Gewebe ergaben sich in einigen Fällen Proteinurie (Bence-Jones-Proteine),Hyperglobulinämie bei Paraproteinämie und multiplem Myelom und erhöhte BSG (Korting, Gilfrich und Meyer zum Büschenfelde) bzw. Anämie,Leukocytose mit Linksverschiebung,erhöhte α_2-Globulin-Fraktion und stark beschleunigte BSG (Schultze-Rhonhof).

7) Besondere Untersuchungsmethoden

Außer den inzwischen schon mehrfach beschriebenen Untersuchungen auf Metachromasie,saure Mucopolysaccharide und Aufhebung der Metachromasie können keine besonderen Untersuchungen angeführt werden.

Diagnose

Typische Hautveränderungen wie Verhärtung und Verdickung,dazu entsprechende Vorkrankheiten wie Infekte und eventuell bestehende Adipositas oder Diabetes mellitus legen die Diagnose "Scleroedema adultorum Buschke" nahe.Durch histologische Untersuchung eines entnommenen Hautstückchens kann diese bestätigt werden.

Differentialdiagnose

Das Sklerödem ist gegenüber allen anderen Mucinosen und gegenüber der progressiven Sklerodermie abzugrenzen (Korting und Denk).

Therapie und Prophylaxe

Behandelt wurde die Krankheit bisher mit Steroiden (Bansil und Belapurkar),Prednison (Schultze-Rhonhof),Penicillin (Dietel; Schultze-Rhonhof;Tronnier und Balfanz;Lever),Vitamin E (Tronnier und Balfanz;Schultze-Rhonhof) und Vitamin B und C (Schultze-Rhonhof).Außerdem wurde L-Carnitin gereicht (Nitzschner und Liebsch),das die Autoren auf die Idee einer möglichen Stoffwechselentgleisung brachte,da Carnitin im mitochondrialen Stoffwechsel aller Gewebe angreift und in den untersuchten Fällen zu einer Restitutio ad integrum geführt hatte.
Nach Cyclophosphamid besserte sich bei dem Fall von Korting, Gilfrich und Meyer zum Püschenfelde auch der Hautbefund.

Prognose

Das Scleroedema adultorum kann sich nach einiger Zeit spontan zurückbilden;es kann sich aber auch verschlimmern und in seltenen Fällen zum Tode führen.Weiterhin wurde eine Neigung zu Rezidiven beobachtet (Lever).

E. Mucinosis follicularis

Obwohl Tappeiner,Holubar,Pfleger und Wolff (1967 II) die Mucinosis follicularis nicht zu den "Hautmucinosen" rechnen,weil es sich um degenerative Veränderungen an den Follikeln handelt, soll dieses Krankheitsbild hier neben den anderen Mucinosen besprochen werden.

Ätiologie und Pathogenese

Nach Braun-Falco wird bei der Mucinosis follicularis eine primäre,idiopathische Form von einer sekundären,symptomatischen unterschieden;dabei werden als Ursachen der idiopathischen Form eine mögliche Virusgenese (Braun-Falco),eine bakterielle Infektion oder ekzematöse Sensibilisierungen angenommen (Tappeiner, Holubar,Pfleger und Wolff 1967 II;Korting und Brehm),während die symptomatische Form bei verschiedenen Krankheitsbildern vorkommt,zum Beispiel bei Ekzemen (Korting und Brehm;Tappeiner, Holubar,Pfleger und Wolff 1967 II),Retikulosen (Braun-Falco; Korting und Brehm;Tappeiner,Holubar,Pfleger und Wolff 1967 II;

Emmerson;Grosshans,Bohner,Weitzenblum,Rousselot,Maleville und Basset) und Mycosis fungoides (Braun-Falco;Korting und Brehm; Tappeiner,Holubar,Pfleger und Wolff 1967 I;Grupper,Bourgeois-Spinasse und Girard;Hollmann,Verley und Touraine),und zwar sowohl vor als auch nach Auftreten der Mycosis fungoides (Tappeiner,Holubar,Pfleger und Wolff 1967 II).Ob man nun diese Unterteilung der Mucinosis follicularis tatsächlich vornehmen kann, oder ob die beiden Krankheitsbilder identisch sind bzw. die idiopathische Mucinosis follicularis später immer in die symptomatische Form übergeht,ist noch nicht endgültig geklärt. Tappeiner,Holubar,Pfleger und Wolff (1967 II) legen nahe,als Ursache für die Reaktion des Talgdrüsenfollikelepithels eine eventuell nur zeitweilige Durchblutungsstörung infolge der Kompression durch das umgebende Infiltrat anzunehmen.Danach kommt es dann zur Degeneration des Follikelepithels (Tappeiner,Holubar,Pfleger und Wolff 1967 II;Korting und Brehm) und Ablagerung von Schleimsubstanz.

Klinik

1) Anamnese

Im vorigen Abschnitt wurde schon auf das Vorkommen von Mycosis fungoides,Ekzemen und Retikulosen eingegangen.Bei Patienten,die ca. 40 Jahre und älter sind und generalisierte infiltrierte Herde haben,muß daran gedacht werden,daß die Mucinosis follicularis auch in ein malignes Lymphoblastom übergehen kann (Coskey und Mehregan;Emmerson).

Gelegentlich wird auch Juckreiz beobachtet (Kim und Winkelmann). Außer den Hautveränderungen konnten Sensibilitätsstörungen der befallenen Stellen (Hypästhesie auf Kälte-,Schmerz- und taktile Reize und Hyperästhesie auf Wärmereize) festgestellt werden (Cabre).

2) Hauterscheinungsbild

Betroffen sind vor allem Stamm,Extremitäten,behaarter Kopf,Nakken,Gesicht und eventuell die Nägel (Asada und Morita;Thies;Lapière,Castermans-Elias und Piérard;Vulcan,Trifu und Georgescu; Raszeja-Kotelba und Janicka;Tappeiner,Holubar,Pfleger und Wolff 1967 I).Dabei kann man scharf begrenzte,flach erhabene,leicht

schuppende Erytheme (Gertler),Papeln auf erythrosquamösem Grund,Ödem der Haut und Nagelbettentzündung (Lapière,Castermans-Elias und Piérard),konfluierende,entzündlich gerötete und gering ödematöse Bezirke (Thies),scharf begrenzte,lividrote Plaques mit vergröberter Hautfelderung (Tappeiner,Holubar,Pfleger und Wolff 1967 I) beobachten.Die Follikel sind erweitert und erscheinen keratotisch;ihre Umgebung ist infiltriert.Sie können Cysten bilden,und aus ihnen läßt sich ein zähes,weißliches Sekret auspressen (Tappeiner,Holubar,Pfleger und Wolff 1967 I;Hollmann,Verley und Touraine;Vulcan,Trifu und Georgescu; Gertler).Es kann zu diffuser Alopecie (Lapière,Castermans-Elias und Piérard;Vulcan,Trifu und Georgescu) oder zu Haarausfall in den veränderten Hautbezirken kommen (Tappeiner,Holubar,Pfleger und Wolff 1967 I;Thies;Gertler;Raszeja-Kotelba und Janicka). Bei dem einzigen Patienten der Bonner Hautklinik mit Mucinosis follicularis handelte es sich um einen 7 Jahre alten Jungen,bei dem im Gesicht,im Schulterbereich,am Hals und an den Streckseiten der Unterschenkel münz- bis kleinhandtellergroße,hautfarbene bzw. leicht erythematöse Bezirke mit kleieförmiger Schuppung und einzelnen follikulären Hyperkeratosen bestanden.Die Gewebskonsistenz war stellenweise leicht vermehrt,und im Bereich der rechten oberen Orbitalbegrenzung fehlten die medialen Brauenanteile.

3) Atypische Verläufe

Jänner,Lippert und Stolzenbach berichteten über einen Fall von generalisierter Amyloidose oder Paramyloidose mit Mucinosis follicularis.Die Haut war teils sklerodermiform,teils mucinös verändert;außerdem waren streifenförmige Ekchymosen und Petechien aufgetreten.Ein IgD- und Leichtketten-Plasmocytom wurde diagnostiziert.Die Therapie mit Melphalan und Prednisolon brachte eine Besserung der Veränderungen.

4) Pathologische Anatomie der Haut

Die Follikel sind degenerativ verändert,das Epithel scheint spongiotisch aufgelockert zu sein (Tappeiner,Holubar,Pfleger und Wolff 1967 I).Es bilden sich Hohlräume mit Überresten von Epithelien,Riesenzellen und Kerntrümmern,zwischen denen sich fä-

diges basophiles Material befindet.Um die Follikel liegen polymorphzellige Infiltrate.Die Schleimsubstanz der Follikelcysten besteht hauptsächlich aus Hyaluronsäure (Tappeiner,Holubar,Pfleger und Wolff 1967 I).Tappeiner,Holubar,Pfleger und Wolff (1967 II) berichteten über abweichende Enzymaktivitäten in den Follikelepithelzellen,so z.B. eine verminderte oder fehlende Aktivität der NADH-Tetrazoliumreduktase und der Succinodehydrogenase und eine vermehrte Aktivität der Aminopeptidase und der sauren Phosphatase;dies deutet auf eine mögliche Stoffwechselentgleisung hin.Civatte,Laterza und Degos stellten in einigen Fällen eine Hypertrophie des Haartalgdrüsenfollikels fest.

Auch die Talgdrüsen sind betroffen (Gertler);in den Sekretvakuolen liegen abnorme Substanzen,und im Cytoplasma der Drüsenzellen ist Glykogen angehäuft (Hollmann,Verley und Touraine);teilweise fehlen die Talgdrüsen völlig (Tappeiner,Holubar,Pfleger und Wolff 1967 I).

Ishibashi untersuchte die Veränderungen der Wurzelscheidenzellen,die von einem amorphen,feingranulären oder flockigen Material in den Interstitien begleitet waren;dieses Material färbte sich metachromatisch an und schien also mit Hyaluronsäure übereinzustimmen.

Okun und Kay fanden neben den charakteristischen Veränderungen auch eine mucinöse Degeneration der Cutis;das "dermale" Mucin enthielt ein Glykoproteid und nicht wie das follikuläre Mucin saure Mucopolysaccharide.

Bei dem Patienten von Grosshans und Basset wurde ein Halslymphknoten histologisch untersucht.Daraus ergab sich ein völliger Umbau der Struktur mit monomorpher Retikulumproliferation und massenhafter Plasmocyteninfiltration,Fragmentierung der Retikulumfasern und intrazellulären Melaningranula.

5) Innenorganbefunde

Die Innenorgane sind nicht betroffen.

6) Relevante Laboratoriumsergebnisse

Darüber liegen keine Berichte vor.

7) Besondere Untersuchungsmethoden

Lediglich histologische Untersuchungen sind notwendig.

Diagnose

Für die Diagnose "Mucinosis follicularis" sprechen eine mögliche Virsugenese, Durchblutungsstörungen oder eine Retikulose. Auch auf die Vergesellschaftung mit Mycosis fungoides ist zu achten.

Die Hautveränderungen, erweiterte Follikel und Haarausfall, daneben die histologische Untersuchung und der Nachweis von Hyaluronsäure bestätigen die Verdachtsdiagnose. Weiterhin ist es sehr wichtig zu prüfen, ob sich aus den Follikelostien Sekret ausdrücken läßt (Pambor).

Differentialdiagnose

Verwechslungen mit anderen Krankheiten wie Keratosis follicularis, Lichen pilaris, Pityriasis rubra pilaris, im Kopfbereich Lupus erythematodes integumentalis chronicus oder Ulerythema ophryogenes können auftreten (Korting und Denk). Civatte, Laterza und Degos werteten die Hypertrophie des Haartalgdrüsenfollikels als differentialdiagnostisches Zeichen für das Bestehen der idiopathischen Mucinosis follicularis.

Therapie und Prophylaxe

Mit Corticosteroiden wurden teilweise Erfolge erzielt (Suurmond, Doeglas und Pot; Okun und Kay; Raszeja-Kotelba und Janicka). Daneben wurden auch Dapsone (Kubba und Stewart), Methotrexat als Behandlung der begleitenden Mycosis fungoides, worauf sich auch die Mucinosis besserte (Grupper, Bourgeois-Spinasse und Girard), Chondroitinsulfat, Pantothensäure und Triamcinolon (Asada und Morita), Röntgenstrahlen (Suurmond, Doeglas und Pot; Asada und Morita) und Cytostatica (Suurmond, Doeglas und Pot) angewandt.

Prognose

Die Mucinosis follicularis kann sich spontan zurückbilden, auch mit der begleitenden Krankheit. In manchen Fällen kann der Verlauf auch eher chronisch sein (Emmerson).

Ochronose

Definition

Bei der Ochronose handelt es sich um Ablagerungen von ochronotischem Pigment.

Nomenklatur

Die Ochronose kann in zwei Formen unterteilt werden: in die endogene Ochronose,eine Folgekrankheit der Alkaptonurie,und in die exogene Ochronose,die aufgrund langer Anwendung von Carbolsäureumschlägen oder nach Quinacrine u.a. entsteht.

Häufigkeit

Die endogene Ochronose kommt nicht sehr häufig vor;die exogene Ochronose ist heutzutage äußerst selten.
An der Bonner Universitäts-Hautklinik wurde im Zeitraum von 1960 bis 1976 kein Patient vorgestellt.

Geschlechtsverteilung

Die Ochronose,gleich welche Form,betrifft Männer wie Frauen gleichermaßen (Bouchard,Rudler und Castaing).

Altersverteilung

Während die Alkaptonurie schon von Geburt an besteht (Lever), entwickelt sich die endogene Ochronose erst im Laufe des Lebens;das ochronotische Pigment tritt im dritten (Bouchard,Rudler und Castaing),meist aber erst im vierten bis sechsten Lebensjahrzehnt auf (Lever).

A. Endogene Ochronose

Ätiologie und Pathogenese

Die Alkaptonurie wird meist rezessiv,gelegentlich aber auch dominant vererbt (Lever).
Schon seit langer Zeit ist bekannt,daß die Alkaptonurie durch eine Störung im Abbau der Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin auf der Stufe der Homogentisinsäure verursacht wird.Homogentisinsäure kann nicht weiter abgebaut werden,da das Enzym Homogentisinatoxydase fehlt,und wird daher im Urin ausgeschieden. Nach Oxidierung durch den Luftsauerstoff und Polymerisierung entsteht ein unlösliches Pigment.

Klinik

1) Anamnese

Bei der anammestischen Befragung fallen eine eventuell schon früher diagnostizierte Alkaptonurie und eine durch Beobachtung des Patienten selbst festgestellte grünlich-blaue bis schwarze Verfärbung des Urins an der Luft auf.

2) Hauterscheinungsbild

Die Hautpigmentierungen sind sehr selten. Lever beschrieb fleckförmige, bräunliche Verfärbungen an Brust, Hals und Gesicht, aber auch an den Extremitäten bzw. nur an den Streckseiten der Ellenbogen, an Knie, Fußrücken und Händen; selbst am ganzen Körper treten gelegentlich Pigmentierungen auf. In Talg- und Schweißdrüsen ausgeschiedenes ochronotisches Pigment färbt die Achselhöhlen und auch die Genitocruralfalten bläulich-grau (Lever). Das ochronotische Pigment kann, in Nägeln abgelagert, diese stahlblau verfärben (Musger) und durch Ablagerung in den Sehnen die Fingerstreckseiten und die Dorsalflächen der Hände bläulich erscheinen lassen (Lever). In einem einzigen Fall wurden innerhalb dreier Naevi im Gesicht bläuliche Verfärbungen gefunden (Lever).

Auch die Mundschleimhaut kann durch Pigmenteinlagerungen bläulich schimmern (Lever).

Balabanoff berichtete über eine Patientin mit intensiver dunkel-blaugrauer Pigmentierung des Gesichts, der Ohren, Handrükken und Nägel. Schweiß und Brustwarzensekret waren dunkel verfärbt.

3) Atypische Verläufe

Darüber fanden sich in der Literatur keine Angaben.

4) Pathologische Anatomie der Haut

Lever fand innerhalb von gewöhnlichen Naevi Ablagerungen von ochronotischem Pigment in Form von Schollen, die teilweise feine Kollagenfasern enthielten. Er beschrieb folgenden Entwicklungsgang: zuerst Frakturierung und Homogenisierung der Kollagenfasern, die sodann ein verändertes färberisches Verhalten zeigten und schließlich scholliger Zerfall der Kollagenfasern. Daraus konnte man den Schluß ziehen, daß die Homogentisinsäure in der

Cutis an und in die kollagenen Fasern eingelagert wird.
In einem der Naevi hatte eine fokale granulomatöse Reaktion mit metaplastischer Knochenbildung stattgefunden.
Lever und auch Bazex und Dupré entdeckten in den tieferen Schichten der Cutis einzelne Herde von ovalärer Form,in denen ochronotisches Pigment abgelagert war.Diese Bezirke färbten sich weniger PAS-positiv an als ihre Umgebung,und die Fasern an diesen Stellen erschienen ockergelb gefärbt,waren nicht PAS-positiv und zeigten keine Doppelbrechung.Bazex und Dupré berichteten weiter über ochronotische Filamente im Stratum papillare,die von einer PAS-positiven Scheide umgeben waren,und von ähnlichen Veränderungen in der Epidermis;hier waren die Verhältnisse umgekehrt: das Zentrum war PAS-positiv,die Scheide PAS-negativ.Daraus folgerten die Autoren,daß das ochronotische Pigment durch die Epidermis ausgeschieden wird,die Ochronose also eine Erkrankung des Bindegewebes ist.Dies wurde auch von Hewitt,Wegmann und Guigon vermutet,die bei ihrer Untersuchung unter anderem eine hohe Stoffwechselaktivität im Corium gefunden hatten.
Bei der Patientin von Balabanoff fand sich in der an manchen Stellen hyperkeratotischen und akanthotischen Epidermis kein ochronotisches Pigment.Manche Basalzellen waren vakuolisiert. Im Stratum papillare und subpapillare lagen größere und kleinere Ansammlungen von Pigment;das Bindegewebe zeigte eine fibrinoide Entartung.

5) Innenorganbefunde

Schon Lever berichtete darüber,daß sich das ochronotische Pigment bevorzugt im bradytrophen Gewebe ablagert,d.h. in Geweben mit mangelhafter Kapillarversorgung,also im Perichondrium,in der Knorpelsubstanz,in Sehnen,Bändern,in Intervertebralscheiben,in der Gefäßintima und in den Herzklappen.Es kann zu bläulicher Verfärbung der Ohren,Nachlassen der Elastizität und knötchenartiger Verdickung der Ohrknorpel führen.Durch die Veränderungen in Knorpel und Knochen kann es zu Destruierung,Ankylose und Bildung von Exostosen kommen.Auch Zimmerman und Laugier,Guidet,Bulté und Royer stellten bei ihren Patienten

osteoarthrotische Veränderungen fest;oft kommt es durch die Knorpelveränderungen zu rheumatoiden Gelenkbeschwerden (Balabanoff).
Eines der frühesten Zeichen der Ochronose ist die bräunliche, fleckige Pigmentierung der Skleren (Lever),die nur bei wenigen Patienten fehlt;ebenso fand man Pigmentablagerungen in den Konjunktiven.
Erwähnt werden sollte vielleicht noch der Fall eines 58jährigen Patienten,der seit einer Erfrierung der Ohren neben leicht erhabenen Pigmentierungen an den Fingern auch Verfärbungen am Ohrknorpel und in den Skleren aufwies (Zimmerman).Bei demselben Patienten hatten sich schwarze Steine in den Harnwegen und Nieren gebildet,was gelegentlich auch bei anderen Patienten auftreten kann.Über ein systolisches Geräusch über der Herzbasis bei einer 65jährigen Patientin berichteten Laugier,Guidet,Bulté und Royer.Sie vermuteten eine spezifische ochronotische Aortenstenose.

6) Relevante Laboratoriumsergebnisse

Nach längerem Stehen verfärbt sich der Urin grünlich-blau bis schwarz.Die Menge der Ausscheidung von Homogentisinsäure im Urin ist normalerweise gleich Null;beim Alkaptonuriker steigt sie stark an,abhängig von der in der Nahrung befindlichen Menge von Tyrosin und Phenylalanin bzw. von Eiweiß im weiteren Sinne.
Durch Röntgenaufnahmen wurden Calcifizierungen von Gelenkknorpeln,Ohrknorpeln,Rippenknorpeln und Intervertebralscheiben aufgedeckt (Méry,Meyer de Schmid und Duval).
Lever hatte bei einem Patienten die Homogentisinsäure im Serum mit 1,1mg% bestimmt.

7) Besondere Untersuchungsmethoden

Die Homogentisinsäure im Urin kann man nachweisen,indem man den Urin längere Zeit stehen läßt oder Natronlauge zugibt;der Urin färbt sich schwarz.
Aufgrund der reduzierenden Eigenschaften der Homogentisinsäure ergeben die Trommersche,die Fehlingsche und die Benedictsche Probe positive Reaktionen.Die Nylandersche Probe mit Bismutum subnitricum dient der Unterscheidung von diabetischem und al-

kaptonischem Urin;sie ist bei Alkaptonurie negativ.
Außerdem besitzt der Urin weder Gärfähigkeit noch optische Aktivität.
Recht spezifisch sind die Fluoreszenzprobe (frischer alkaptonischer Urin fluoresziert dunkelgrün,alkalinisierter alkaptonischer Urin hellgrün),die Photopapiermethode (alkalinisierter alkaptonischer Urin schwärzt photographisches Abzugspapier) und die Papierchromatographie.

Diagnose

Zusammenfassend kann man sagen,daß folgende Punkte für die Diagnosestellung wichtig sind: Nachweis der Homogentisinsäure im Urin,Pigmentierung der Skleren und Ohrknorpel,eventuell auch der Haut und Schleimhaut,Erfassung von destruierenden Veränderungen und Calcifizierungen von Knorpel und Knochen durch Röntgenaufnahmen und histologische Identifizierung des Pigments in Biopsiematerial.

Differentialdiagnose

Zur Unterscheidung von Diabetes mellitus wird,wie bereits erwähnt,die Nylandersche Probe durchgeführt.Außerdem sollte man darauf achten,daß die Sklera-Pigmentierungen nicht mit einem malignen Melanom verwechselt werden.
Bei der Abgrenzung der Ochronose von anderen Krankheiten muß auch beachtet werden,daß dunkle Verfärbungen des Urins auch bei Porphyrinurie,Melanurie bei Melanom und nach verschiedenen Medikamenten - z.B. Pyrogallol,Salicylate - auftreten können (Korting und Denk).

Therapie und Prophylaxe

Bisher gibt es noch keine wirksame Behandlung.Bouchard,Rudler und Castaing empfohlen eine Steigerung der Diurese auf das Maximum,das dem Alter entspricht.Zimmerman erzielte bei seinem Patienten mit großen Vitamin C-Dosen eine Bleichung der Pigmentfarbe durch Reduktion;ein eigentlicher Angriff auf das Alkapton konnte damit aber nicht erreicht werden.Über eine erfolgreiche phenyl- und tyrosinarme Diät wurde diskutiert.

Prognose

Arteriosklerose,Myokardinfarkte und Urämie scheinen häufiger

und früher als bei der Durchschnittsbevölkerung vorzukommen.Im übrigen scheint die Lebensdauer durch die Ochronose aber nicht wesentlich beeinflußt zu werden.

B. Exogene Ochronose

Ätiologie und Pathogenese

Die exogene Ochronose wird durch häufige Carbolsäureumschläge hervorgerufen;ein Teil der Carbolsäure wird zu Hydrochinon oxydiert und dann im Gewebe zu einem dunklen Pigment umgewandelt (Lever).Egorin,Trump und Wainwright berichteten über die sogenannte Malaria-Ochronose,die nach Behandlung mit Quinacrine-Hydrochlorid,Quinine,Chloroquine oder Hydroxychloroquinsulfat entsteht.Die Pigmentierungen treten frühestens nach einer Medikamenteneinnahme von vier Monaten auf.

Klinik

1) Anamnese

Anamnestisch wichtige Faktoren sind die Behandlung mit Carbolsäure oder Antimalariamitteln.

2) Hauterscheinungen

Es kommt zu Pigmentierungen im Gesicht und an den Handflächen (Lever;Egorin,Trump und Wainwright) und bei der Antimalaria-Ochronose auch zu Pigmentierungen des praetibialen und des subungualen Gewebes (Egorin,Trump und Wainwright).Ebenso kann der harte Gaumen infiltriert sein;dabei ist auf eine scharfe Abgrenzung gegenüber dem weichen Gaumen zu achten (Egorin,Trump und Wainwright).Die Pigmentierung ist im allgemeinen stärker als bei der endogenen Ochronose.

Die Befunde über "3) Atypische Verläufe","4) Pathologische Anatomie der Haut" und "7) Besondere Untersuchungsmethoden" entsprechen denjenigen der endogenen Ochronose.

Zur Histologie der Haut wäre noch zu bemerken,daß Egorin,Trump und Wainwright gelbliche bis dunkelbraune Pigmentgranula sowohl intra- als auch extrazellulär in den tieferen Schichten der Dermis fanden,die sich mit Perl-Hämosiderin und Becher-Gregersen-Melanin färbten,d.h. die Granula verhielten sich wie Melanin.

5) Innenorganbefunde

Knochen- und Gelenkveränderungen konnten festgestellt werden (Egorin, Trump und Wainwright). Skleren und Ohrknorpel können wie bei der endogenen Ochronose pigmentiert sein.

6) Relevante Laboratoriumsergebnisse

Der Urin ist von vornherein blaugrün verfärbt. Weiterhin sind keine Besonderheiten zu verezichnen.

Diagnose

Ausschlaggebend für die Diagnosestellung sind die Hautpigmentierungen und die Farbe des Urins.

Differentialdiagnose

Auch im Falle der exogenen Ochronose muß eine Abgrenzung gegen Diabetes mellitus oder Krankheiten, die eine Dunklung des Urins verursachen können, erfolgen.

Therapie und Prophylaxe

Über eine erfolgreiche Behandlung der exogenen Ochronose liegen keine Berichte vor. Die verursachenden Carbolsäureumschläge sollten eingestellt werden. Nach Absetzen der verursachenden Medikamente kommt es oft zum Rückgang der Pigmentierungen (Egorin, Trump und Wainwright).

Prognose

Wie bei der endogenen Ochronose wird die Lebensdauer nicht beeinflußt.

Literaturverzeichnis

AFFLERBACH,F.: Lichen amyloidosus beider Unterschenkel (und der Unterarme?).
Arch.klin.exp.Derm.227: 872-873(1966).

ALBRECHT-NEBE,H.,H.MEFFERT,R.GAUL: Kasuistischer Beitrag zur Carotinosis cutis.
Derm.Mschr.162: 385-387(1976).

ALTOPIEDI,A.,S.LEVI,J.BERNARD: Amiloidosis gingival en enfermos lepra.
Rev.argent.Leprol.3: 77-79(1966)
Zbl.,Band 124,1968,S.164.

AMMANN,R.: Ikterus.
in HEGGLIN,R.: Differentialdiagnose innerer Krankheiten.1975,S.579-580.

ANDERSSON,R.: Familial Amyloidosis with Polyneuropathy.
Acta Med.Scand.,Suppl.590(1976).

ANDRE,J.: Le démembrement des hémochromatoses.
Rev.int.Hépat.11
Zbl.,Band 111,1961-62,S.32.

[illegible]: Acta con extensas manifestaciones cutáneas y articulares;consideraciones sobre un caso.
Dermatologia(Méx.)9: 336-347(1965)
Zbl.,Band 122,1966-67,S.38-39.

[illegible]: Amiloidosis cutánea localizada primitiva;comentario sobre 62 casos.
Dermatologia(Méx.)10: 251-256(1966)
Zbl.,Band 123,1967-68,S.194.

ARGÜELLES-CASALS,D.,G.CASAS-GOMEZ: Sesenta y dos casos de amiloidosis cutanea localizada primitiva.
Rev.cubana Med.7: 207-209(1968)
Zbl.,Band 126,1969-70,S.276.

ASADA,Y.,K.MORITA: A case of alopecia mucinosa Pinkus (Mucinosis follicularis Jablonska).
Acta derm.(Kyoto)59: 96-113(1964).

ASBOE-HANSEN,G.: Lokalisiertes Myxödem in bestehenden Narben.
Hautarzt 16: 246-250(1965).

ATANASOV,V.,D.VLASEV,B.BONEV: Primary local skin amyloidosis (clinical forms with the contribution of two cases).
Derm.i Vener.(Sofia)12: 262-266(1973)
Zbl.,Band 133,1974-75,S.103.

BADEN,H.P.,L.C.BONAR: Calcinosis cutis following intralesional injection of triamcinolone hexacetonide.
Arch.Derm.(Chicago)96: 689-691(1967).

BALABANOFF,V.A.: Sur un cas d'ochronose excessivement grave.
Castellania 5: 57-59(1977).

BALABANOW,K.,S.GEORGIEWA: Calcinosis et osteosis cutis multiplex.
Derm.Wschr.151: 273-277(1965).

BANERJEE,B.N.,A.K.DUTTA: Lichen amyloidosus;a case report.
Int.J.Derm.9: 290-292(1970)
Zbl.,Band 129,1971-72,S.27.

BANSIL,K.,K.M.BELAPURKAR: Generalised scleroderma;report of a case in a 12-year old child.
Indian J.Pediat.36: 473-475(1969)
Zbl.,Band 127,1970,S.402.

BAPTISTA,A.P.,R.TRINCAO: La paramyloidose polynévritique du type portugais (polyneuropathie amyloidique familiale).Un diagnostic différentiel avec les acropathies ulcéro-mutilantes.
Ann.Derm.Syph.(Paris)93: 373-382(1966).

BARRIERE,H.,P.LITOUX,B.BUREAU,J.WELIN,B.CHARBONNEL: Amyloidose systématisée type Lubarsch-Pick avec localisations inhabituelles.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph.80: 27-29(1973).

BAZEX,A.,A.DUPRE: L'ochronose: maladie du tissue conjonctif (Symposium).
Proc.12.internat.Congr.Derm.1: 144-146(1962).

BAZEX,A.,A.DUPRE,B.CHRISTOL: Lipoido-protéinose et porphyrie cutanée tardive acquise.

Bull.Soc.franç.Derm.Syph.74: 21-26(1967).

BECKER,M.A.: Patterns of phosphoribosylpyrophosphate and ribose-5-phosphate concentration and generation in fibroblasts from patients with gout and purine overproduction.
J.Clin.Invest.57: 308-318(1976).

BECKMANN,R.,L.ILLIG: Dermatomyositis mit nachfolgender Calcinosis.
Arch.klin.exp.Derm.227: 911-912(1966).

BEERMAN,H.,N.HOYOS: Lichen myxedematosus.
Arch.Derm.(Chicago)95: 228(1967).

BERCOVICI,J.P.,D.LEUZINGER: Mode évolutif des hémochromatoses.
Nouv.Presse méd.4: 2257-2258(1975).

BERNARD,J.C.: Estudio anatomopatologico de la distribución de la amiloidosis en lepromatosos.
Leprologia(B.Aires)16: 15-25(1971)
Zbl.,Band 130,1972-73,S.405.

BERNHARDT,E.,M.PAWINSKA: Experimental calcinosis of the skin.
Przegl.Derm.56: 765-771(1969)
Zbl.,Band 127,1970,S.172.

BEURY,J.,M.WEBER,P.SAPELIER,D.TOURET,P.DULUCQ: Amyloidose primitive systématisée.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph.76: 591-594(1969).

BINAZZI,M.,P.CALANDRA: Lichen mixedematoso;reperti clinici, istochimici ed immunologici.
Rass.Derm.Sif.21: 267-276(1968)
Zbl.,Band 125,1969,S.323.

BINFORD,R.: Amyloidosis associated with multiple myeloma; originally suggestive of lipoid proteinosis.
Arch.Derm.(Chicago)98: 88-91(1968).

BLACK,M.: Lichen amyloide.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph.77: 709-711(1970).

BLACK,M.M.: Primary localised cutaneous amyloidosis in systemic sclerosis.
Trans.St.Jonh's Hosp.der.Soc.,N.S.,57: 177-180 (1971)

Zbl.,Band 129,1971-72,S.543.

BLACK,M.M.,E.W.JONES: Macular amyloidosis;a study of 21 cases with special reference to the role of the epidermis in its histogenesis.
Brit.J.Derm.84: 199-209(1971).

BLACK,M.M.,H.I.MAIBACH: Macular amyloidosis simulating naevoid hyperpigmentation.
Brit.J.Derm.90: 461-464(1974).

BOLGERT,M.,R.-M.DUREPAIRE,C.FOIX: Tuberculose cutanée ulcéreuse avec syndrome amyloide.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph.76: 796-798(1969).

BONICHE,A.: Liquen amiloide.
Actas dermo-sif.(Madr.)62: 350-352(1972)
Zbl.,Band 131,1973-74,S.97.

BORK,K.,H.HOLZMANN: Psoriasis arthropathica und Amyloidose.
Arch.derm.Forsch.242: 191-201(1972).

BOUCHARD,R.,J.RUDLER,N.CASTAING: L'alcaptonurie.
Méd.infant.75: 365-372(1968)
Zbl.,Band 124,1968,S.519.

BRAUNER,H.,H.FISCHER,H.RICHTER: Mucinosis cutanea papulosa.
Hautarzt 19: 374-376(1968).

BRAUN-FALCO,O.: Mucophanerosis intrafollicularis et seboglandularis.
Derm.Wschr.136: 1289-1303(1957).

BRAUN-FALCO,O.,F.WEIDNER: Skleromyxödem Arndt-Gottron mit Knochenmarks-Plasmocytose und Myositis.
Arch.belges Derm.26: 193-217(1970)
Zbl.,Band 128,1971,S.296.

BROWNE,S.G.: Calcinosis circumscripta of the scrotal wall: the etiological role of Onchocerca volvulus.
Brit.J.Derm.74: 136-140(1962).

BROWNSTEIN,M.H.,K.HASHIMOTO: Macular amyloidosis.
Arch.Derm.(Chicago)106: 50-57(1972).

BROWNSTEIN,M.H.,K.HASHIMOTO,G.GREENWALD: Biphasic amyloidosis: link between macular and lichenoid forms.
Brit.J.Derm.88: 25-29(1973).

BROWNSTEIN,M.H.,E.B.HELWIG I: Systemic amyloidosis complicating dermatoses.
Arch.Derm.(Chicago)102: 1-7(1970).

BROWNSTEIN,M.H.,E.B.HELWIG II: The cutaneous amyloidoses. I.Localized forms.
Arch.Derm.(Chicago)102: 8-19(1970).

BROWNSTEIN,M.H.,E.B.HELWIG III: The cutaneous amyloidoses. II.Systemic forms.
Arch.Derm.(Chicago)102: 20-28(1970).

BUKHTOYAROVA,I.I.: A case of congenital generalized calcinosis of the skin.
Vestn.Derm.Vener.(Mosk.)41: 84-85(1967)
Zbl.,Band 122,1966-67,S.571.

BUREAU,Y.,D.HERVOUET,H.BARRIERE,MUSSINI-MONTPELLIER,B.BUREAU,P. LITOUX: Mucinose papuleuse avec mucinose ganglionnaire.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph.74: 259-262(1967).

BUREAU,Y.,H.BARRIERE,P.LITOUX,B.BUREAU: Hypodermite nodulaire récidivante depuis plusieurs années;problème d'une étiologie goutteuse.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph.76: 56-57(1969).

CABRE,J.: Mucinosis folicular.
Actas dermo-sif.(Madr.)61: 297-306(1970)
Zbl.,Band 130,1972-73,S.202.

CALNAN,C.D.: Superficial cutaneous amyloidosis.
Ann.ital.Derm.Clin.sper.25: 274-277(1971)
Zbl.,Band 130,1972-73,S.490.

CAPLAN,R.M.: Visceral involvement in lipoid proteinosis.
Arch.Derm.(Chicago)95: 149-155(1967).

CARLI-BASSET,C.,C.FAUCHIER,F.DESPERT,M.LEMAIRE,M.-C.GRANGEPONTE, M.A.FRANÇOIS: Maladie d'Urbach-Wiethe.A propos d'un cas avec étude ultrastructurale.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph.83: 358-360(1976).

CARTEI,G.,D.CAUSARANO,R.NACCARATO: Transferrin behaviour in primary haemochromatosis.
Experientia(Basel)31: 373-375(1975).

CAWLEY,E.P.,Y.T.HSU,B.T.WOOD,P.E.WEARY: Hemochromatosis and

the skin.
Arch.Derm.(Chicago)100: 1-6(1969).

CHOW,C.,R.E.BURNS: Bullous amyloidosis;a case report.
Arch.Derm.(Chicago)95: 622-625(1967).

CHRISTIANSON,H.B.,W.T.MITCHELL: Sarcoidosis and myxedema.
Sth.med.J.65: 749-752(1972)
Zbl.,Band 131,1973-74,S.387.

CIVATTE,J.,A.-M.LATERZA,R.DEGOS: L'hypertrophie des follicules pilo-sébacés est-elle spéciale à la forme idiopathique de la mucinose folliculaire?
Ann.Derm.Syph.(Paris)99: 47-54(1972).

COLOMB,D.,R.CREYSSEL: Etude électrophorétique d'une globuline sérique anormale dans la mucinose papuleuse du type scléro-myxoedème d'Arndt-Gottron.A propos de 2 observations.
Ann.Derm.Syph.(Paris)92: 499-516(1965).

COLOMB,D.,J.RACOUCHOT,F.VITTORI: Mucinose d'évolution régressive sans paraprotéine chez une jeune fille.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph.81: 107-108(1974).

COLOMB,D.,P.VALIGNAT,M.LATARCHE: Calcinose cutanée solitaire de Winer à type de tumeur bénigne cornée de la joue chez un enfant de 4 ans.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph.78: 567-568(1971).

COLOMB,D.,F.VITTORI,A.J.BEYVIN,P.A.BRYON,M.GUILLAUD,N.KOPP: La mort d'une mucinose papuleuse de type scléro-myxoedème d'Arndt-Gottron.Nouveaux documents anatomo-cliniques,biologiques et ultrastructuraux.
Ann.Derm.Syph.(Paris)101: 519-528(1974).

COOK,J.D.,C.A.FINCH: A study of the metabolic defect in idiopathic hemochromatosis.
Clin.Res.(New York)23: 402A(1975)
Excerpta Medica,Section 25,13: 323(1976).

CORNELIUS,C.E.,A.TENENHOUSE,J.C.WEBER: Calcinosis cutis;metabolic,sweat,histochemical,X-ray diffraction and electron microscopic study.

Arch.Derm.(Chicago)98: 219-229(1968).

CORTES,A.: Primary cutaneous amyloidosis.
Dermatologica(Basel)139: 109-114(1969).

COSKEY,R.J.,A.H.MEHREGAN: Alopecia mucinosa.A follow-up study.
Arch.Derm.(Chicago)102: 193-194(1970).

CROSBY,W.H.: Serum ferritin fails to indicate hemochromatosis - nothing gold can stay.
N.Engl.J.Med.294: 333-334(1976).

DANIELSEN,L.,T.KOBAYASI: An ultrastructural study of cutaneous amyloidosis.
Acta derm.-vener.(Stockh.)53: 13-21(1973).

DEGOS,R.,J.CIVATTE,J.-P.CLAUVEL,F.DANON: Anomalies globuliniques dans les mucinoses cutanées.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph.77: 579-591(1970).

DEGOS,R.,R.TOURAINE,J.CIVATTE,D.RIGOLET: Amyloidose systématisée primitive.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph.73: 125(1966).

DEPAOLI,M.A.: Sulla calcinosi cutanea metastatica.
Giorn.e Minerva Derm.108: 294-304(1973).

DICKEY,R.F.,S.DAVIS: Lipoid proteinosis (Urbach-Wiethe).Report of a case and review.
Ann.Otol.(St.Louis)73: 287-296(1964).

DIETEL,K.: Zur Diagnose und Differentialdiagnose des Sklerödema adultorum Buschke.
Kinderärztl.Prax.37: 448-455(1969).

DÖSSEKKER,W.: Über einen Fall von atypischem tuberösem Myxödem.
Arch.Derm.123: 76-129(1916).

DRURY,M.I.,E.C.SWEENY,J.BARRAGRY,J.MACKEY: Localised (pretibial)myxoedema in hyperthyroidism.
J.Irish med.Ass.64: 623-626(1971)
Zbl.,Band 130,1972-73,S.38.

DUPERRAT,B.,V.DAVID,P.LAURET: Syndrome exophtalmie,myxoedème prétibial,hippocratisme digital chez une non-basedowienne.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph.74: 425-426(1967).

DUPERRAT,B.,F.VANBREMEERSCH: Mucinose pseudo-tumorale en foyer solitaire (mucinose cutanée focale).
Bull.Soc.franç.Derm.Syph.73: 366-368(1966).

EBERHARTINGER,C.,H.EBNER: Zur Kenntnis des Lichen myxoedematosus.
Z.Hautkr.38: 108-114(1965).

EBERHARTINGER,C.,H.EBNER: Pseudomyxoedema amyloidosum praetibiale;Beitrag zur Kenntnis einer besonderen klinischen Variante der plattenförmig infiltrierten oder knotigen,lokalisierten Amyloidose der Unterschenkel.
Hautarzt 20: 555-558(1969).

EBNER,H. I: Amyloidosis cutis nodularis atrophicans.
Z.Hautkr.43: 239-242(1968).

EBNER,H. II: Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen über das Amyloid der Haut.
Z.Hautkr.43: 833-852(1968).

EBNER,H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über das Amyloid der Haut.
Arch.klin.exp.Derm.237: 108-110(1970).

EBNER,H.,H.EHRINGER,H.HAUSTEINER: Progressive Sklerodermie und Hautamyloidose.
Z.Hautkr.48: 779-785(1973).

EBNER,H.,W.RAAB: Chronische Hautgicht.
Hautarzt 15: 429-432(1964).

ECKES,L.: Über das gemeinsame Vorkommen von Psoriasis, Sarkoidose und Gicht.
Hautarzt 26: 357-361(1975).

EGORIN,M.J.,D.L.TRUMP,C.W.WAINWRIGHT: Quinacrine Ochronosis and rheumatoid Arthritis.
JAMA 236: 385-386(1976).

EMMERSON,B.T.,R.B.GORDON,L.A.JOHNSON: Urate kinetics in hypoxanthine-Guanine phosphoribosyltransferase deficiency: their significance for the understanding of gout.
The Quart.J.Med.45: 49-61(1976).

EMMERSON,R.W.: Follicular mucinosis;a study of 47 patients.
Brit.J.Derm.81: 395-413(1969).

ENERBÄCK,L.,H.MOBACKEN: Lichen myxoedematosus of urticarial type without paraproteinaemia.
Dermatologica(Basel)152: 309-315(1976).

FELDMAN,E.B.et al.: Microangiopathy in hyperlipidemia and gout.
Amer.J.med.Sci.268: 263(1974)
Dtsch.med.Wschr.100: 1315(1975).

FELDMAN,P.,L.SHAPIRO,A.I.PICK,M.H.SLATKIN: Scleromyxedema;a dramatic response to melphalan.
Arch.Derm.(Chicago)99: 51-56(1969).

FERRANDIZ,C.,M.LECHA,A.J.PINOL: Escleromixedema con lesiones hiperqueratosicas especiales y calcificaciones.
Med.cutanea Ibero-Lat.Am.3: 353-359(1975)
Excerpta Medica(Amsterdam),Section 13,31: 180 (1977).

FINDLAY,G.H.,F.P.SCOTT,D.J.CRIPPS: Porphyria and lipid proteinosis.A clinical,histological and biochemical comparison of 19 South African cases.
Brit.J.Derm.78: 69-80(1966).

FLEISCHMAJER,R.,G.FALUDI,S.KROL: Scleredema and diabetes mellitus.
Arch.Derm.(Chicago)101: 21-26(1970).

FLEISCHMAJER,R.,A.NEDWICH,J.RAMOS E SILVA: Hyalinosis cutis et mucosae.A histochemical staining and analytical biochemical study.
J.Invest.Derm.52: 495-503(1969).

FLEISCHMAJER,R.,J.S.PERLISH: Glycosaminoglycans in scleroderma and scleredema.
J.Invest.Derm.58: 129-132(1972).

FOWLKES,R.W.,W.K.BLAYLOCK,F.MULLINAX: Immunological studies in lichen myxoedematosus.
Arch.Derm.(Chicago)95: 370-374(1967).

FRANTZIS,T.G.,P.J.SHERIDAN,C.M.REEVE,L.L.YOUNG: Oral manifestations of hemochromatosis.Report of a case.
Oral Surg.33: 186-190(1972).

FRIEDMANN,E.: Amyloidose isolée du gland.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph.74: 313-314(1967).

GEORGE,T.,R.FERNANDES,M.W.DHURANDHAR,J.C.FERNANDES: Scleredema (a case report and review of literature).
Indian J.Derm.41: 66-69(1975).
Zbl.,Band 135,1976,S.425.

GERTLER,W.: Stoffwechsel- und Ablagerungsdermatosen.
in GERTLER,W.: Systematische Dermatologie und Grenzgebiete.1970,Band I,S.296-334.

GLENNER: vgl. RODERMUND,O.-E.: Die Amyloidosen der Haut.
Z.Hautkr.,1977,im Druck.

GO,M.J.,J.WUITE,W.G.VAN DER UPWICH: Lichen amyloidosus mit atypischer Lokalisation.
Hautarzt 24: 353-355(1973).

GOERTTLER,E.,I.ANTON-LAMPRECHT,B.KOTZUR: Amyloidosis cutis nodularis.Klinische,histopathologische und ultrastrukturelle Befunde.
Hautarzt 27: 16-25(1976).

GOLITZ,L.E.,J.P.FIELD: Metastatic calcification with skin necrosis.
Arch.Derm.(Chicago)106: 398-402(1972).

GOODMAN,T.F.,D.C.ABELE,C.S.WEST: Electron microscopy in the diagnosis of amyloidosis.
Arch.Derm.(Chicago)106: 393-397(1972).

GOTTSCHALK,H.R.,J.H.GRAHAM,R.I.KOHUT: Macular amyloidosis with localized amyloidosis of upper air passages.
Arch.Derm.(Chicago)111: 1017-1019(1975).

DE GRACIANSKY,P.: Amyloidose cutanée localisée primitive.
Rev.Ass.Méd.Langue franç.3: 47-49(1967)
Zbl.,Band 123,1967-68,S.331.

DE GRACIANSKY,P.,E.TIMSIT,R.LECLERCQ: Lichen amyloide.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph.72: 335-337(1965).

DE GRACIANSKY,P.,E.TIMSIT,A.SCHOUSBOE,M.BIRMAN: Hyalinose cutanée d'Urbach-Wiethe.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph.72: 194-197(1965).

GRIEBSCH,A.,I.KORFMACHER: Diät bei Hyperurikämie.
München.med.Wschr.117: 1373-1378(1975).
GROSFELD,J.C.M.,J.SPAAS,W.J.B.M.VAN DE STAAK,A.M.STADHOUDERS: Hyalinosis cutis et mucosae (Lipoidproteinosis Urbach-Wiethe).
Dermatologica(Basel)130: 239-266(1965).
GROSSHANS,E.,A.BASSET: Mucinose folliculaire de l'adulte symptomatique d'une réticulose.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph.72: 814-818(1965).
GROSSHANS,E.,H.BERGOEND,A.KHOCHNEVIS: Die erblichen Haut-Amyloidosen.Die familiäre amyloide Poikilodermie.
München.med.Wschr.114: 1183-1190(1972).
GROSSHANS,E.,C.BOHNER,E.WEITZENBLUM,P.ROUSSELOT,J.MALEVILLE,A.BASSET: Mucinose folliculaire généralisée révélatrice d'une réticulose histiomonocytaire à localisations cutanées et broncho-pulmonaires.
Sem.Hôp.Paris 45: 1626-1633(1969)
Zbl.,Band 126,1969-70,S.117.
GRUPPER,C.,J.BOURGEOIS-SPINASSE,J.GIRARD: Mycosis fongoide à forme giganto-lichénienne et verruqueuse associé à une mucinose folliculaire.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph.75: 771-774(1968).
GRUPPER,C.,J.GIRARD,C.ELALOUF,F.MIKOL: Macroglossie amyloide associé à une neuropathie.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph.76: 754-757(1969).
GRUSSENDORF,E.-I.,W.GAHLEN: Therapieversuch bei Lichen myxoedematosus mit Primolut-Nor^{R}.
Hautarzt 24: 37-39(1973).
HADIDA,E.,J.CIVATTE,J.SAYAG: Maladie d'Urbach-Wiethe.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph.76: 197-198(1969).
HADIDA,E.,J.SAYAG,J.-J.BONERANDI: Amyloidose cutanée papuleuse et maculeuse.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph.77: 211-212(1970).
HADIDA,E.,J.SAYAG,Y.CARCASSONNE: Parapsoriasis en plaques.Réticulopathie maligne.Amyloidose secondaire.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph.78: 670-671(1972).

HADIDA,E.,J.SAYAG,P.VALETTE,M.SAVOYE: Maladie d'Urbach-Wiethe.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph.76: 401-413(1969).

HADIDA,E.,E.TIMSIT: Dermatomyosite avec calcinose diffuse.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph.68: 792-795(1961).

HAENSCH,R.,H.G.MEIERS,K.HEUN: Systematisierte Haut-Muskel-Paramyloidose bei Bence-Jones-Plasmocytom mit IgG-Paraproteinämie,Typ k.
Sitzungsberichte,Vereinigung Düsseldorfer Dermatologen,Sitzung vom 12.12.1973.
Zbl.,Band 132,1974,S.133.

HARAHAP,M.,N.O.HUTAPEA: Lichen amyloidosis in Indonesia.
Int.J.Derm.9: 114-118(1970)
Zbl.,Band 128,1971,S.228.

HARDMEIER,T.,A.VOGEL: Elektronenmikroskopische Befunde beim Sklerom̈yxödem Arndt-Gottron.
Arch.klin.exp.Derm.237: 722-736(1970).

HASHIMOTO,K.,B.G.GROSS,W.F.LEVER: Lichen amyloidosus.Histochemical and electron microscopic studies.
J.Invest.Derm.45: 204-219(1965).

HASHIMOTO,K.,L.E.KING: Secondary localized cutaneous amyloidosis associated with actinic keratosis.
J.Invest.Derm.61: 293-299(1973).

HASHIMOTO,K.,L.L.Y.ONN: Lichen amyloidosus.Electron microscopic study of a typical case and a review.
Arch.Derm.(Chicago)104: 648-667(1971).

HAUSTEIN,U.-F.: Das Sklerom̈yxödem Arndt-Gottron,eine paraproteinämische Myxodermie.
Dtsch.Gesundh.-Wes.29: 1368-1375(1974).

HELLENTHAL,J.: Über die Fälle von Lipidablagerungskrankheiten an der Bonner Hautklinik von 1960-1976.
Med.Diss.,Bonn 1977.

HERRMANN,W.P.: Paramyloidosen der Haut mit Paraproteinämie.
Arch.klin.exp.Derm.237: 100-104(1970).

HERRMANN,W.P.,H.GARTMANN,J.ZACH: Systematisierte Paramyloidose der Haut bei sog. Bence-Jones-Plasmocytom.
Hautarzt 19: 357-360(1968).

HETZEL,B.S.,J.R.WALL: Pretibial myxoedema.
Aust.J.Derm.10: 18-25(1969)
Zbl.,Band 126,1969-70,S.107.

HEWITT,J.,R.WEGMANN,M.GUIGON: Etude histologique et histoclinique d'un cas d'ochronose.
Ann.Derm.Syph.(Paris)89: 130-141(1962).

HOCHBERGER,O.: Calcinosis cutis universalis bei Dermatomyositis im Kindesalter.Weitgehende Rückbildung der Verkalkungen.
Pädiat.Prax.11: 53-59(1972).

HOEDE,N.: Beschreibung einer Systemamyloidose.
Derm.Wschr.154: 145-153(1968).

HOFER,P.-A.: Urbach-Wiethe disease (Lipoglycoproteinosis; lipoid proteinosis;hyalinosis cutis et mucosae).A review.
Acta derm.-vener.(Stockh.)53: Suppl.71(1973).

HOFER,P.-A.,P.-A.LARSSON,B.EK,H.GÖLLER,H.LAURELL,R.LORENTZON: A clinical and histopathological study of twenty-seven cases of Urbach-Wiethe disease. Dermatologic,gastroenterologic,neurophysiologic,ophthalmologic,and roentgen diagnostic aspects,as well as the results of some clinicochemical and histochemical examination.
Acta path.microbiol.scand.,Sect.A.: Suppl.245 (1974)
Zbl.,Band 134,1975,S.395.

HOLLANDER,A.: Neues aus der amerikanischen Dermatologie.
Hautarzt 26: 568-573(1975).

HOLLMANN,K.H.,J.-M.VERLEY,J.CIVATTE: La mucinose papulo-tubéreuse (scléro-myxoedème).Etude de deux cas au microscope électronique.
Ann.Derm.Syph.(Paris)97: 381-390(1970).

HOLLMANN,K.H.,J.-M.VERLEY,R.TOURAINE: La mucinose folliculaire; étude d'un cas au microscope électronique.
Ann.Derm.Syph.(Paris)97: 161-170(1970).

HOLUBAR,K.,K.W.MACH: Scleredema (Buschke).Histological and

histochemical investigations.
Acta derm.-vener.(Stockh.)47: 102-110(1967).

HOLZMANN,H.,G.W.KORTING,H.P.MISSMAHL: Perikollagene Amyloidablagerungen in Haut und inneren Organen bei Sklerodermie.
Klin.Wschr.47: 390-391(1969).

HOLZMANN,H.,H.J.SCHOTT: Amyloid-Nachweis in der Haut bei Mycosis fungoides.
Klin.Wschr.43: 1061-1062(1965).

HORIO,T.,M.HIRAMOTO,M.YAMADA: Hyalinosis cutis et mucosae;similar case to "systematisierte Hyalinose".
Acta derm.(Kyoto)63: 97-99(1968)
Zbl.,Band 127,1970,S.525.

HORNSTEIN,O.: Sog. Calcinosis bzw.Osteosis cutis.
Sitzungsberichte,Vereinigung Düsseldorfer Dermatologen,Sitzung vom 26.1.1966.
Zbl.,Band 121,1966,S.164-165.

HOWSDEN,S.M.,J.H.HERNDON,R.G.FREEMAN: Lichen myxedematosus: a dermal infiltrative disorder responsive to cyclophosphamide therapy.
Arch.Derm.(Chicago)111: 1325-1330(1975).

HURIEZ,C.,F.DESMONS,C.PONTE,G.BONTE,BOMBART-THOREUX: La cystostéatonécrose du nouveau-né avec calcinose sous-cutanée diffuse.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph.75: 171-176(1968).

HURLEY,H.J.,R.WEINBERG: Induced intralesional hemorrhage in primary systemic amyloidosis.
Arch.Derm.(Chicago)89: 678-681(1964).

HUSBY: vgl. RODERMUND,O.-E.: Die Amyloidosen der Haut.
Z.Hautkr.,1977,im Druck.

IKAI,K.: Scleredema adultorum with diabetes mellitus.
Acta derm.(Kyoto)69: 77-84(1974)
Zbl.,Band 135,1976,S.138-139.

IPPEN,H.: Myxoedema circumscriptum praetibiale symmetricum "thyreotoxicum" (mit Exophthalmus und

Trommelschlegelfingern = Diamond-Syndrom).
Sitzungsberichte,Vereinigung Düsseldorfer Dermatologen,Sitzung vom 20.7.1966.
Zbl.,Band 121,1966,S.547-548.

ISAACS,A.J.,C.W.H.HAVARD: Myxoedema and hydrocele.
Brit.Med.J.1: 322(1976).

ISHIBASHI,A.: Histogenesis of mucin in follicular mucinosis.
Acta derm.-vener.(Stockh.)56: 163-171(1976).

ISHIKAWA,H.,S.MORI: Systemic hyalinosis or fibromatosis hyalinica multiplex juvenilis as a congenital syndrome.
Acta derm.-vener.(Stockh.)53: 185-191(1973).

JÄNNER,M.,H.D.LIPPERT,G.STOLZENBACH: Mucinosis follicularis und großflächige,teils lichenoide,teils sklerodermiforme generalisierte Paramyloidose als cutanes paraneoplastisches Syndrom beim Myelom (IgD- und Leichtketten-Plasmocytom).
Z.Hautkr.49: 673-681(1974).

JANSEN,L.H.,J.L.GROENEVELD,J.B.VAN DER MEER: Deposition of Calcium Oxalate in the Skin in Two Patients Suffering from Oxalosis Caused by Primary Hyperoxaluria.
Arch.Derm.Forsch.250: 323-350(1974).

JENNINGS,R.C.,E.AHMED: An amyloid forming nodular syringocystadenoma.
Arch.Derm.(Chicago)101: 224-229(1970).

JOHNSON,B.L.,I.R.HOROWITZ,C.R.CHARLES,D.L.COOPER: Dermatomyositis and lichen myxedematosus;a clinical, histopathological and electron microscopic study.
Dermatologica(Basel)147: 109-122(1973).

JOHNSON,W.C.,P.D.FORBES,J.H.GRAHAM,H.R.GRAY: Experimental cutaneous calcinosis: a histopathologic and histochemical study.
J.Invest.Derm.43: 453-466(1964).

JOHNSON,W.C.,J.H.GRAHAM,E.B.HELWIG: Histochemistry of the acid

mucopolysaccharides in cutaneous calcification.
J.Invest.Derm.42: 215-224(1964).

JONES,B.E.,R.M.WILLIAMS: Topical fluocinolone with occlusion in pretibial myxedema.
Arch.Derm.(Chicago)90: 305-306(1964).

JOSKE,R.A.,M.TRAUB: Haemochromatosis,Active Chronic Hepatitis, and Familial IgA Deficiency.
Digestion(Basel)12: 32-38(1975).

KABIR,D.I.,F.D.MALKINSON: Lupus erythematosus and calcinosis cutis.
Arch.Derm.(Chicago)100: 17-22(1969).

KAHLKE,W.,E.SANWALD,G.SCHLIERF,P.WAHL: Stoffwechselerkrankungen.
in SCHETTLER,G.: Innere Medizin,Band II,1972, S.325-386.

KAPLAN,H.,G.KLATSKIN: Sarcoidosis,psoriasis,and gout: syndrome or coincidence?
Yale J.Biol.Med.32: 335-352(1960)
Zbl.,Band 108,1960-61,S.213.

KARDIC,D.,Z.ZAMBAL: Carotin- und A-Vitamingehalt bei bullösen Dermatosen.
Arch.klin.exp.Derm.227: 359-363(1966).

KATZENELLENBOGEN,I.,M.SANDBANK: Generalized calcinosis in childhood.Report of a case.
Acta derm.-vener.(Stockh.)43: 76-85(1963).

KEINING,E.,O.BRAUN-FALCO: Dermatologie und Venerologie. 1969,S.590-591 und 645.

KENNEDY,D.D.,F.D.ROSENTHAL,I.B.SNEDDON: Amyloidosis presenting as urticaria.
Brit.med.J.1: 31-32(1966).

KIM,R.,R.K.WINKELMANN: Follicular Mucinosis (Alopecia Mucinosa).
Arch.Derm.(Chicago)85: 490-498(1962).

KIND,R.,O.P.HORNSTEIN: Klinik des prätibialen Myxödems und neue Aspekte zur Diagnostik und Pathogenese.
Hautarzt 27: 375-381(1976).

KINT,A.: A comparative electron microscopic study of

the perivascular hyaline from porphyria cutanea tarda and from lipoid-proteinosis.
Arch.klin.exp.Derm.239: 203-212(1970).

KLEINE-NATROP,H.E.,H.JACOBI,S.ENGEL: Zur Problematik der Muzinosen.
Derm.Mschr.155: 896-903(1969).

KLEINE-NATROP,H.E.,H.JACOBI,S.ENGEL: Un cas de mucinose-lymphogranulomatose.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph.77: 41-42(1970).

KLEMENS,U.H.,P.VON LÖWIS OF MENAR,K.BORNER: Harnsäurekonzentration im Serum bei verschiedenen Hyperlipoproteinämie-Typen,Herzinfarkt und Gicht.
Klin.Wschr.53: 369-380(1975).

KOBAYASI,T.,L.DANIELSEN,G.ASBOE-HANSEN: Ultrastructure of localized myxedema.
Acta derm.-vener.(Stockh.)56: 173-185(1976).

KÖNIG,W.F.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen bei Hyalinosis cutis et mucosae.
Z.Laryng.Rhinol.45: 672-675(1966).

KOLTON,B.,J.PEDERSEN: Calcinosis cutis and renal failure.
Arch.Derm.(Chicago)110: 256-257(1974).

KOPLON,B.S.,F.E.LUDDY,J.L.RABINOWITZ: Studies on a case of scleredema adultorum.
Acta derm.-vener.(Stockh.)48: 516-522(1968).

KORTING,G.W.,G.BREHM: Vakuoläre Follikeldegeneration bei einer Lichénification géante.
Derm.Wschr.144: 1261-1268(1961).

KORTING,DENK: Aurantiasis und Nephrose-Syndrom.
Derm.Wschr.149: 93-94(1964).

KORTING,G.W.,R.DENK: Dermatologische Differentialdiagnose.
1974,S.516-520.

KORTING,G.W.,H.J.GILFRICH,K.H.MEYER ZUM BÜSCHENFELDE: Scleroedema adultorum und Plasmocytom.
Arch.Derm.Forsch.248: 379-385(1974).

KORTING,G.W.,F.NÜRNBERGER,G.MÜLLER: Zur Ultrastruktur der Bindegewebszellen beim Myxoedema circumscriptum

praetibiale.
Arch.klin.exp.Derm.229: 381-389(1967).

KOVRIZHKO,N.M.,Z.A.KAZIMIRCHIK: On the pathological anatomy of lipocalcinogranulomatosis.
Vestn.Derm.Vener.(Mosk.)9: 66-70(1975)
Zbl.,Band 136,1976,S.139.

KRAKOWSKI,A.,J.COVO,C.BERLIN: Diabetic scleredema.
Dermatologica(Basel)146: 193-198(1973).

KRAUSE,D.: Calcinosis cutis circumscripta.
Z.Orthop.100: 537-539(1965).

KRAUSE,W.: Hämochromatose und Fertilitätsstörung.
Hautarzt 27: 565-566(1976).

KUBBA,R.,R.H.CHAMPION: Scleromyxoedema.
Brit.J.Derm.,Suppl.11: 36-38(1975).

KUBBA,R.K.,T.W.STEWART: Follicular mucinosis responding to dapsone.
Brit.J.Derm.91: 217-220(1974).

KUBISKA,E.,I.SCHÜZ: Calcinosis cutis diffusa nach Dermatomyositis bei einem 11jährigen Jungen.
Derm.Wschr.154: 913-918(1968).

KUNZE,W.-P.: Nephropathische Cystinose,Hyperparathyreoidismus und Kalkmetastasen.
Dtsch.med.Wschr.101: 545-548(1976).

KUOKKANEN,K.: Lichen myxoedematosus in an eight year old boy.
Acta derm.-vener.(Stockh.)47: 373-375(1967).

KURBAN,A.K.,J.A.MALAK,A.K.AFIFI,J.MIRE: Primary localized macular cutaneous amyloidosis: histochemistry and electron microscopy.
Brit.J.Derm.85: 52-60(1971).

KUTSENKO,N.S.: Primary and secondary amyloidosis of the skin.
Vestn.Derm.Vener.(Mosk.)42: 5-10(1968)
Zbl.,Band 124,1968,S.377.

KUTTY,M.K.,B.NAMBIAR,M.MAJUMDAR,K.C.LEE: Lichen amyloidosis.A clinico-pathological study of 19 cases.
Med.J.Aust.57: 842-845(1970)
Zbl.,Band 127,1970,S.525.

LACHNER,H.,H.HOLZMANN,W.DENKHAUS: Zur Frage der Amyloidablagerung im menschlichen Hoden.
Arch.klin.exp.Derm.239: 219-226(1970).

LAI A FAT,R.F.M.,D.SUURMOND,J.RADL,R.VAN FURTH: Scleromyxoedema (lichen myxoedematosus) associated with a paraprotein, IgG_1 of type kappa.
Brit.J.Derm.88: 107-116(1973).

LANG,F.,R.GREGER,H.SILBERNAGEL,R.GÜNTHER,P.DEETJEN: Aufnahme von 2-C 14 Harnsäure in die Erythrocyten von Patienten mit Hyperurikämie und Gicht.
Klin.Wschr.53: 261-264(1975).

LANG,P.G.,J.C.SISSON,P.J.LYNCH: Intralesional triamcinolone therapy for pretibial myxedema.
Arch.Derm.(Chicago)111: 197-202(1975).

LAPIERE,S.,S.CASTERMANS-ELIAS,G.PIERARD: Mucinose folliculaire et unguéale généralisée.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph.79: 235-238(1972).

LAPIERE,C.M.,R.WINAND,L.J.SIMAR: Quelques observations concernant les troubles métaboliques d'un patient souffrant de scléromyxoedème.
Arch.belges Derm.25: 349-352(1969)
Zbl.,Band 127,1970,S.436.

LAUGIER,P.,M.GUIDET,C.BULTE,J.ROYER: Un cas d'ochronose.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph.71: 380-381(1964).

LAUGIER,P.,N.HUNZIKER et collaborateurs: Mucinose sans mucine? (cas pour diagnostic).
Dermatologica(Basel)141: 156-157(1970).

LEVER,W.F.: Ablagerungskrankheiten körpereigener Stoffwechselprodukte.
in JADASSOHN,J.: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten.Ergänzungswerk,Band III, Teil 1,1963,S.43-265.

LEY,A.B.: The management of hemochromatosis.Symposium.
Med.Clin.N.Amer.44: 789-799(1960)
Zbl.,Band 107,1960,S.235.

LEYDEN,J.J.,N.A.LOCKSHIN,S.KRIEBEL: The black keratinous cyst.

A sign of hemochromatosis.
Arch.Derm.(Chicago)106: 379-381(1972).

LINDEMAYR,W.,H.PARTSCH: Plattenartig-infiltrierte,lokalisierte Hautamyloidose.
Hautarzt 21: 104-107(1970).

LITHNER,F.: Skin Lesions of the Legs and Feet and Skeletal Lesions of the Feet in Familial Amyloidosis with Polyneuropathy.
Acta med.scand.199: 197-202(1976).

LUKKES,J.: La goutte,la polyglobulie,l'ulcère jambier et les affections artérielles des extrémités. Orientation.
Arch.belges Derm.19: 46-52(1963)
Zbl.,Band 116,1964,S.293-294.

LUNDBLAD,C.: Hemochromatosis.
Minn.Med.58: 263-268(1975)
Excerpta Medica,Section 25,13: 483(1976).

MACLEOD,W.: Hyalinosis cutis et mucosae (lipoid proteinosis).
Ann.Radiol.(Paris)9: 305-310(1966)
Zbl.,Band 122,1966-67,S.579.

MC CANDLESS,A.E.: Calcification and loss of subcutaneous tissue following trauma and hypothermia.
Arch.Dis.Childh.46: 557-559(1971).

MÄHR,G.,K.ROMMEL,W.KNOTH: Paramyloidose mit Karpaltunnelsyndrom bei Bence-Jones-Plasmocytom.
Dtsch.med.Wschr.91: 2166-2170(1966).

MANIGAND,G.,R.LEVILLAIN,J.-C.IMBERT,M.DEPARIS: Polyarthrite psoriasique et amylose.
Sem.Hôp.Paris 43: 3303-3306(1967)
Zbl.,Band 124,1968,S.188-189.

MARILL,F.-G.,M.-S.HAMRA-KROUHA: Calcinose et lipodystrophie progressive dans les suites évolutives d'une dermatomyosite.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph.77: 893-899(1970).

MARKS,J.: Studies with ^{47}Ca in patients with calcinosis

cutis.
Brit.J.Derm.82: 1-9(1970).

MARTIN,J.H.,M.GORDON,R.WALLACE: Methotrexate in psoriasis.Precipitation of gout.
Arch.Derm.(Chicago)96: 431-433(1967).

MASCARO,J.-M.,F.-X.CARTON: Lichen amyloide.
Ann.Derm.Syph.(Paris)92: 400-402(1965).

MASSE,R.,J.CARAES,A.JEGO: Un cas de myxoedème prétibial et exophtalmie oedémateuse.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph.75: 71-74(1968).

MASSZI,J.,A.HORVATH,T.MECHER,G.KULCSAR: Die Bedeutung der Hyperurikämie bei Psoriasis vulgaris und einigen anderen Dermatosen.
Derm.Mschr.158: 265-270(1972).

MATNER,T.: Calcinosis cutis bei Sklerodermia circumscripta.
Z.Hautkr.33: 8-13(1962).

MATZKIES,F.: Diätetische und medikamentöse Therapie der Gicht.
Münch.med.Wschr.117: 1899(1975).

MATZKIES,F.,G.BERG: Behandlung der Hyperurikämie mit einer Kombination von Allopurinol und Benzbromaron.
Dtsch.med.Wschr.101: 1568-1570(1976).

MENENDEZ-GARCIA,V.D.,J.G.DIAZ ALMEIDA,J.DIAZ DE LA ROCHA,J.M. KATRIB,J.PEREIRA,G.TORRES: Amiloidosis cutánea.Presentación de siete pacientes.
Rev.cubana Med.7: 429-438(1968)
Zbl.,Band 126,1969-70,S.499.

MERETOJA,J.: Familial systemic paramyloidosis with lattice dystrophy of the cornea,progressive cranial neuropathy,skin changes and various internal symptoms.A previously unrecognized heritable syndrome.
Ann.Clin.Res.1: 314-324(1969)
Zbl.,Band 127,1970,S.464-465.

MERTZ,D.P.: Zur Theorie über die Pathogenese der primären

Hyperurikämie.
Med.Klin.70: 1187-1198(1975).

MERTZ,D.P.: Vermindertes Risiko bei der Behandlung von Gicht und Hyperurikämie.
Dtsch.med.Wschr.101: 1288-1292(1976).

MERTZ,D.P.: Isolierte und kombinierte Behandlung mit Allopurinol und Benzbromaron.
Med.Klin.72: 664-668(1977).

MERTZ,J.,E.SCHUBERT: Das sog. "eruptive Kollagenom" - ein Lichen myxoedematosus?
Arch.Derm.Forsch.240: 148-159(1971).

MERY,J.-P.,J.-J.MEYER DE SCHMID,P.DUVAL: Un cas d'ochronose: étude clinique et biologique.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph.68: 767-775(1961).

MICHALOWSKI,R.: Diffuse morphoea with calcinosis cutis and squamouscell carcinoma.
Brit.J.Derm.79: 453-455(1967).

MICHALOWSKI,R.: Weitere Beobachtung über einen Fall von Karzinombildung auf dem Boden der generalisierten Morphaea mit Calcinosis der Haut.
Z.Hautkr.44: 211-212(1969).

MISGELD,V.: Primäre Hautgicht;eigene Beobachtung und Beitrag zur Klinik der Gicht.
Hautarzt 19: 299-304(1968).

MISSMAHL,H.P.: Amyloidose.Klinik,Therapie und Prognose.
Fortschr.Med.85: 621-626(1967).

MISSMAHL,H.P.: Ablagerungsdermatosen;Amyloidablagerungen in der Haut.
Arch.klin.exp.Derm.237: 90-99(1970).

MIURA,T.,H.AKIBA,N.SAITO,M.SEIJI,S.TANAKA,Y.OKADA: Calcinosis cutis developing after phlebitis.
Dermatologica(Basel)146: 292-296(1973).

MÖSLEIN,P.: Typische und atypische Gicht der Haut.
Z.ärztl.Fortbild.(Jena)56: 902-903(1962)
Zbl.,Band 113,1962-63,S.330.

MORETTI,G.,F.CROVATO: Calcificazioni vascolari ed ipodermiche

degli arti inferiori.
Rass.Derm.Sif.18: 275-279(1965)
Zbl.,Band 122,1966-67,S.232.

MÜLLER,W.: Calcinosis metabolica (Akrokalzinosis).
Derm.Wschr.151: 1405(1965).

MÜTING,D.,M.KAUFMANN: Störungen der Glukosetoleranz bei 2600 histologisch gesicherten akut und chronisch Leberkranken.
Münch.med.Wschr.117: 1689-1694(1975).

MULLER,S.A.,W.M.SAMS,R.L.DOBSON: Amyloidosis masquerading as epidermolysis bullosa acquisita.
Arch.Derm.(Chicago)99: 739-747(1969).

MUNSTER,A.M.,H.M.BRUCK,L.A.JOHNS,K.VON PRINCE,E.M.KIRKMAN,R.L. REMIG: Heterotopic calcification following burns: a prospective study.
J.Trauma (Baltimore)12: 1071-1074(1972)
Zbl.,Band 131,1973-74,S.304.

MURPHY,E.L.: Calcinosis cutis,dystrophica,occuring in old scar due to lightning burn.
Arch.Derm.(Chicago)87: 764-766(1963).

MUSGER,A.: Stoffwechsel- und Ablagerungskrankheiten der Haut.
in BODE,H.G.,G.W.KORTING: Haut- und Geschlechtskrankheiten.1970,Band II,S,625-652.

NAGY,E.,C.MESZAROS,P.DAROCZY: Mucinosis papulosa.
Hautarzt 18: 283-285(1967).

NITZSCHNER,H.,F.LIEBSCH: Rasche Rückbildung des Skleroedema adultorum (Buschke) unter Carnitin.
Z.ges.inn.Med.26: 397-400(1971).

NOOJIN,R.O.,T.S.ARRINGTON: Unusual cutaneous findings in primary systemic amyloidosis.Report of a case.
Arch.Derm.(Chicago)92: 157-159(1965).

OKUN,M.R.,F.KAY: Follicular mucinosis (alopecia mucinosa).Report of three cases and review of therapy.
Arch.Derm.(Chicago)89: 809-814(1964).

OMER,H.O.,S.M.Abdel WAHAB: Secondary amyloidosis due to

Schistosoma mansoni infection.
Brit.med.J.1: 375-377(1976).

ORFANOS,C.E.,M.KÜNZIG: Chronische Bleiintoxikation: Bleigicht mit Riesentophi an der Haut,Nephropathie und Porphyrinopathie.
Hautarzt 26: 581-584(1975).

OTTO,H.: Bilder von einer grotesken Haut-,Gelenk- und Knochengicht.
Med.Bild 10: 90-92(1967)
Zbl.,Band 123,1967-68,S.476.

PAMBOR,M.: Klinischer Beitrag zur idiopathischen Mucinosis follicularis (Alopecia mucinosa H.Pinkus).
Z.Hautkr.42: 11-20(1967).

PAMBOR,M.,W.HÖFS: Lichen myxoedematosus mit konsekutivem Sklero-myxödem Arndt-Gottron bei Paraproteinämie, seroaktiver Toxoplasmose und Myokardhypoxie.
Arch.klin.exp.Derm.232: 127-137(1968).

PASCHOUD,J.-M.: Diagnostic: Calcinosis cutis interstitialis postphlebitica.
Dermatologica(Basel)133: 128-130(1966).

PASTINSZKY,I.,I.RACZ: Hautveränderungen bei inneren Krankheiten.
1974,Band I,S.561-562,431,558,Band II,S.691.

PEITZMAN,S.J.,J.L.MILLER,L.ORTEGA,H.R.SCHUMACHER,P.C.FERNANDEZ: Charcot arthropathy secondary to amyloid neuropathy.
JAMA 235: 1345-1347(1976).

PERRY,H.O.,R.R.KIERLAND,H.MONTGOMERY: Plaque-like form of cutaneous mucinosis.
Arch.Derm.(Chicago)82: 980-985(1960).

PEYRO,E.: Gota;estidio de un caso con tofos gigantes y revisión del tema.
Dermatologia(Méx.)16: 340-353(1972)
Zbl.,Band 132,1974,S.380.

PIERARD,J.,A.KINT: Amyloid.
Arch.belges Derm.27: 153-162(1971).

Zbl.,Band 130,1972-73,S.241-242.

PIERARD,G.,J.C.MARCHOUL: Lyse bulleuse d'un tophus goutteux.
Arch.belges Derm.27: 421(1971)
Zbl.,Band 130,1972-73,S.491.

PIETZCKER,F.,V.KUNER: Aurantiasis cutis Baelz,ein wieder modernes Krankheitsbild.
Hautarzt 26: 137-139(1975).

PIPER,W.: Das Skleromyxödem Arndt-Gottron.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med.73: 394-399(1967).

PIPER,H.G.,R.APEL: Lokalisierte Amyloidose der Haut bei Akrodermatitis chronica atrophicans.
Derm.Mschr.155: 586-592(1969).

PLUIS,A.H.G.: Lichen amyloidosus combined with amyloidosis renis.
Dermatologica(Basel)138: 353-355(1969).

PÖHLER,H.,K.ZIPFEL: Ein kasuistischer Beitrag zum CRST-Syndrom (Calcinosis cutis,Raynaud-Phänomen,Sklerodaktylie,Teleangiektasien).
Derm.Mschr.158: 660-665(1972).

POLUECTOV,Y.,S.A.ARSIRIY: On sclerodermia bushke.
Vestn.Derm.Vener.(Mosk.)42: 82-84(1968)
Zbl.,Band 124,1968,S.545.

POSEY,R.E.,E.B.RITCHIE: Metastatic calcinosis cutis with renal hyperparathyreoidism.
Arch.Derm.(Chicago)95: 505-508(1967).

POTTER,B.S.,W.C.JOHNSON: Primary localized amyloidosis cutis; tumefactive type.
Arch.Derm.(Chicago)103: 448-451(1971).

PRESBURY,D.G.C.,W.A.D.GRIFFITHS: Coeliac disease with primary cutaneous amyloidosis.
Brit.J.Derm.92: 109-112(1975).

PRETO PARVIS,V.,A.UGO,V.BONFACINI: Studio istochimico del "lichen amyloidosis".
Minerva derm.(Torino)45: 421-439(1970)
Zbl.,Band 128,1971,S.101-102.

PRIEBE,C.J.,R.GARRET: Testicular calcification in a 4-year-old

boy.
Pediatrics 46: 785-788(1970).

PROKOPCHUK,A.Y.,P.D.CHEPIK,N.K.DENISEVICH,S.A.EREMENKO: On the problem of restricted pretibial myxedema.
Vestn.Derm.Vener.(Mosk.)42: 63-65(1968)
Zbl.,Band 124,1968,S.375.

PROPPE,A.,V.BECKER,T.HARDMEIER: Skleromyxödem Arndt-Gottron und Plasmocytom.
Hautarzt 20: 53-59(1969).

RABENS,S.F.,J.E.BETHUNE: Bisodium Etidronate therapy for dystrophic cutaneous calcification.
Arch.Derm.(Chicago)111: 357-361(1975).

RAJAGOPALAN,K.,C.H.TAY: Familial lichen amyloidosis.Report of 19 cases in 4 generations of a chinese family in Malaysia.
Brit.J.Derm.87: 123-129(1972).

RAMAMURTHY,R.S.,V.HARRIS,R.S.PILDES: Subcutaneous calcium deposition in the neonate associated with intravenous administration of calcium gluconate.
Pediatrics 55: 802-806(1975).

RASIEWICZ,W.,J.RUBISZ-BRZEZINSKA,J.KONECKI: Hyalinosis cutis et mucosae Urbach-Wiethe.Report of a case and results of histochemical studies.
Dermatologica(Basel)130: 145-157(1965).

RASZEJA-KOTELBA,B.,D.JANICKA: A case of follicular mucinosis.
Przegl.Derm.60: 243-246(1973)
Zbl.,Band 132,1974,S.380.

REDDY,C.R.R.M.,N.V.REDDY,C.SITADEVI: Calcinosis cutis circumscripta.
Dermatologica(Basel)140: 169-177(1970).

REICH,H.: Das Teutschlaender-Syndrom.
Hautarzt 14: 462-468(1963).

REINHARD,W.,G.SIEBERTH,D.P.MERTZ: Myxoedema tuberosum praetibiale bei primärer Hypothyreose (Jodfehlverwertung).
Arch.klin.exp.Derm.227: 883-885(1965).

REISCH,M.: Localized carotenoid pigmentation (aurantiasis).
Arch.Derm.(Chicago)82: 820-821(1960).

RESNICK,D.,R.T.REINKE,R.M.TAKETA: Early-onset gouty arthritis.
Radiology 114: 67(1975)
Schweiz.Med.Wschr.106: 1094(1976).

RICK,W.: Klinische Chemie und Mikroskopie.
1974,S.201.

RITTMEYER,K.,J.SCHLACHETZKI: Paramyloidose,Makroglossie und Karpaltunnelsyndrom bei Plasmozytom.
Dtsch.med.Wschr.93: 353-355(1968).

RODERMUND,O.-E.: Zur Amyloidosis cutis nodularis atrophicans (Gottron 1950);gleichzeitig ein Beitrag zur Einteilung der Amyloidosen.
Arch.klin.exp.Derm.230: 153-171(1967).

RODERMUND,O.-E.: Zur Frage der Einteilung der Amyloidosen der Haut.
Derm.Wschr.154: 841-849(1968).

RODERMUND,O.-E.: Die Amyloidosen der Haut.
Z.Hautkr.,1977,im Druck.

RODERMUND,O.-E.,G.KLINGMÜLLER I: Zur submikroskopischen Struktur des Amyloid.
Arch.klin.exp.Derm.236: 147-160(1970).

RODERMUND,O.-E.,G.KLINGMÜLLER II: Elektronenmikroskopische Befunde des Hyalins bei Hyalinosis cutis et mucosae.Gleichzeitig ein Beitrag zur Frage der Entstehung des Hyalins.
Arch.klin.exp.Derm.236: 238-249(1970).

RODERMUND,O.-E.,G.KLINGMÜLLER III: Zur elektronenmikroskopischen Struktur des Lichen amyloidosus.
Arch.klin.exp.Derm.237: 110-116(1970).

ROSENBERG,J.N.: Calcinosis in scleroderma.
Proc.roy.Soc.Med.69: 264(1976).

ROSENTHAL: vgl. RODERMUND,O.-E.: Die Amyloidosen der Haut Haut.
Z.Hautkr.,1977,im Druck.

ROSENTHAL,T.,H.BANK,M.ALADJEM,R.DAVID,J.GAFNI: Systemic amyloidosis in Behçet's disease.
Ann.Intern.Med.83: 220-223(1975).

ROSS,C.E.,W.A.MUIR,A.B.P.NG,R.C.GRAHAM,R.W.KELLERMEYER: Hemochromatosis.Pathophysiologic and genetic considerations.
Am.J.Clin.Pathol.63: 179-191(1975).

ROWELL,N.R.,A.WAITE,D.G.SCOTT: Multiple serum protein abnormalities in lichen myxoedematosus.
Brit.J.Derm.81: 753-758(1969).

RUDNER,E.J.,A.MEHREGAN,H.PINKUS: Scleromyxedema.
Arch.Derm.(Chicago)93: 3-12(1966).

SAGHER,F.: Experimental study by skin grafting of the absorption of amyloid in localized amyloidosis-II.
Brit.J.Derm.83: 273-278(1970).

SANDERSON,K.V.: Lipoid proteinosis.
Proc.roy.Soc.Med.63: 888(1970).

SANT,G.R.,E.DIAS: Primary gout affecting the sternoclavicular joint.
Brit.Med.J.1: 262(1976).

SANTOS,I.: Idiopathische Hautcalcinose.
An.bras.Derm.46: 7-12(1971)
Zbl.,Band 130,1972-73,S.426.

SARTORIS,S.,M.PIPPIONE,G.F.STRANI: Amiloidosi primitiva sistemica.Considerazioni su un caso a prevalente localizzazione linguale.
Minerva derm.(Torino)44: 338-343(1969)
Zbl.,Band 127,1970,S.52.

SCHERMER,D.R.,H.H.ROENIGK,O.P.SCHUMACHER,J.M.MC KENZIE: Relationship of long-acting thyroid stimulator to pretibial myxedema.
Arch.Derm.(Chicago)102: 62-67(1970).

SCHIFF,R.M.: Lichen amyloidosus.
Arch.Derm.(Chicago)100: 113-114(1969).

SCHMIDT-PETER,P.,B.PFEIL: ACTH-Prednison-Penicillin in der Be-

handlung der Dermatomyositis mit Calcinosis interstitialis universalis.
Helv.paediat.Acta 21: 178-188(1966).

SCHNEIDER,G.: Über die Pathogenese der Amyloidose.Immunologische,histochemische und morphologische Untersuchungen.
Ergebn.allg.Path.path.Anat.44: 2-102(1964).

SCHNEIDER,J.A.: Risikofaktor und Konstitution.
Med.Klin.70: 1851-1857(1975).

SCHNEIDER,W.,H.P.MISSMAHL: Lichen amyloidosus als Beispiel der perikollagenen,primären,hautbeschränkten und vorwiegend umschriebenen Amyloidose.
Arch.klin.exp.Derm.224: 235-247(1966).

SCHOTT,H.J.,H.HOLZMANN: Polarisationsoptischer Nachweis von Amyloidablagerungen bei Mycosis fungoides.
Arch.klin.exp.Derm.222: 632-641(1965).

SCHUBERT,H.: Systematisierte Haut-Muskel-Paramyloidose bei α_2-Plasmocytom.
Hautarzt 19: 127-132(1968).

SCHULTZE-RHONHOF,J.: Bericht über ein Sklereodema Buschke bei einem 2 1/2 jährigen Kind.
Arch.Kinderheilk.183: 39-42(1971).

SEHGAL,V.N.,B.DUBE: Scleredema adultorum (Buschke) with unusual histopathological features.
Dermatologica(Basel)137: 369-372(1968).

SELYE,H.,M.CANTIN,P.JEAN: Verhütung der experimentellen Calcinosis cutis durch Aminoazetonitril (AAN).
Arch.klin.exp.Derm.212: 1-7(1960).

SERRE,H.,P.IZARN,L.SIMON,J.SANY,P.BALDET,J.M.PRIVAT: Calcinose circonscrite idiopathique.
Presse méd.77: 1529-1530(1969).

SHANON,J.: Cutaneous amyloidosis associated with atopic disorders.
Dermatologica(Basel)141: 297-302(1970).

SHANON,J.,F.SAGHER: Interscapular cutaneous amyloidosis.
Arch.Derm.(Chicago)102: 195-198(1970).

SHAPIRO,L.,N.PLATT,V.M.TORRES-RODRIGUEZ: Idiopathic calcinosis of the scrotum.
Arch.Derm.(Chicago)102: 199-204(1970).

SHETTY,J.N.,N.R.RAO: Lipoid proteinosis (Urbach-Wiethe).
Indian J.Derm.35: 230-232(1969)
Zbl.,Band 126,1969-70,S.495.

SHIRAMA,COEN: vgl. RODERMUND,O.-E.: Die Amyloidosen der Haut.
Z.Hautkr.,1977,im Druck.

SIEGENTHALER,G.: Schmerzen bei Erkrankungen der Gelenke.
in HEGGLIN,R.: Differentialdiagnose innerer Krankheiten.1975,S.673-684.

SILBER,S.J.,F.D.MC DONALD: Calcification of the seminal vesicles and vas deferens in a uremic patient.
J.Urol.(Baltimore)105: 542-544(1971).

SINNIAH,R.: Adrenocortical function and skin pigmentation in idiopathic hemochromatosis.
Med.J.Aust.60: 19-20(1973)
Zbl.,Band 132,1974,S.305.

SIVADEVI,C.,M.CHANDRAMOHAN,Y.RAMAIAH,N.V.REDDY,C.R.R.M.REDDY: A biochemical study of blood and tissue in calcinosis cutis circumscripta.
Dermatologica(Basel)140: 15-22(1970).

SMEENK,G.: Teleangiectasia macularis eruptiva perstans (Parkes-Weber) and calcinosis cutis dystrophica (?).
Dermatologica(Basel)138: 367-368(1969).

SMEENK,G.,R.VINK: Calcinosis cutis metastatica in a patient with primary hyperoxaluria.
Dermatologica(Basel)134: 356-363(1967).

SMITH,M.A.: Lichen myxoedematosus.
Brit.J.Derm.77: 158-159(1965).

SON,S.J.,W.S.KIM: A case of subepidermal calcified nodules (Korean).
Korean J.Dermatol.14: 173-176(1976)
Excerpta Medica,Section 13,31: 250(1977).

VAN DE STAAK,W.J.B.M.,A.M.G.BERGERS: Ultrastructural abnormalities in the skin nerves of a patient with scleredema adultorum (Buschke) and diabetes mellitus.
Dermatologica(Basel)151: 223-227(1975).

STEIGLEDER,G.K.: Plaque-artige Form der cutanen Mucinose (PCM) und Retikuläre Erythematöse Mucinosis (REM-Syndrom).
Z.Hautkr.50: 25-32(1975).

STEIGLEDER,G.K.,H.GARTMANN,U.LINKER: REM syndrome: reticular erythematous mucinosis (round-cell erythematosis),a new entity?
Brit.J.Derm.91: 191-199(1974).

STEIGLEDER,G.K.,H.GARTMANN,U.LINKER: REM-Syndrom.Retikulare erythematöse Mucinosis (Rundzellerythematosis).
Z.Hautkr.49: 235-238(1974).

STREITMANN,B.: Amyloidosis cutis nodularis atrophicans.
Z.Hautkr.38: 115-123(1965).

STROHMEYER,G.,H.GOTTESBÜREN,C.BEHR,H.SAUER: Diabetes mellitus bei idiopathischer Hämochromatose.
Dtsch.med.Wschr.101: 1055-1060(1976).

STUBBINGS,C.: Haemochromatosis and Arthritis.
Proc.roy.Soc.Med.69: 522-524(1976).

SÜMEGI,I.: Elastase-digestion of the amyloid-like substance surrounding mammary cancer and basal cell carcinom of the skin.
Acta derm.-vener.(Stockh.)53: 99-104(1973).

SUURMOND,D.,H.M.G.DOEGLAS,F.POT: Mucinosis follicularis and reticulosis.
Dermatologica(Basel)138: 366(1969).

SUURMOND,D.,R.VAN FURTH: Scleromyxedema (lichen myxedematosus) and paraproteinemia.
Dermatologica(Basel)138: 320-327(1969).

SYAMALA,B.C.,D.PRASANTHAMURTHY,D.E.SUSEELA,P.V.B.RAMLAKSHMI: Calcinosis cutis circumscripta.
Indian J.Derm.Venereol.41: 190-193(1975)

Excerpta Medica,Section 13,31: 28(1977).

TAPPEINER,J.,K.HOLUBAR,L.PFLEGER,K.WOLFF I: Zum Problem der symptomatischen Mucinosis follicularis.I.Klinik: histologische und histochemische Untersuchungen.
Arch.klin.exp.Derm.227: 937-948(1967).

TAPPEINER,J.,K.HOLUBAR,L.PFLEGER,K.WOLFF II: Zum Problem der symptomatischen Mucinosis follicularis.II.Enzymhistochemische Untersuchungen und Schluß.
Arch.klin.exp.Derm.227: 949-961(1967).

TAY,C.H.,J.L.DACOSTA: Lichen amyloidosis;clinical study of 40 cases.
Brit.J.Derm.82: 129-136(1970).

TAY,C.H.,O.T.KHOO: Papular mucinosis in chronic psoriatic erythroderma.Report of a case.
Arch.Derm.(Chicago)102: 304-308(1970).

THAMBIAH,A.S.,G.K.KHANDIGE,J.E.ABRAHAM,C.M.DAVID: Lipoid proteinosis.
Brit.J.Derm.81: 774-776(1969).

THIES,W.: Mucinosis follicularis (Alopecia mucinosa Pinkus).
Hautarzt 15: 422-429(1964).

TIRLEA,T.,I.CAPUŞAN,T.BOCIAT,O.POP,F.VERESS: Die Haut-Schleimhaut-Hyalinose (Urbach-Wiethe).
Derm.-Vener.(Bucureşti)15: 1-12(1970)
Zbl.,Band 127,1970,S.460-461.

TIRLEA,P.,E.PINTICAN,I.SIRBU: Betrachtungen zum prätibialen umschriebenen Myxödem.
Derm.-Vener.(Bucureşti)14: 69-74(1969)
Zbl.,Band 126,1969-70,S.39.

TORIBIO,J.,P.A.QUINONES,T.R.VIGIL,C.S.SANTA-CRUZ: Mixed (lichenoid and macular) cutaneous amyloidoses.
Acta derm.-vener.(Stockh.)55: 221-226(1975).

TRONNIER,H.,U.BALFANZ: Über eine anfangs unter dem Bild eines Scleroedema adultorum aufgetretene Morphea.
Arch.klin.exp.Derm.221: 394-409(1965).

VALBERG,L.S.,J.B.SIMON,P.N.MANLEY et al.: Distribution of storage iron as body iron stores expand in patients with hemochromatosis.
J.Lab.Clin.Med.86: 479-489(1975)
Excerpta Medica,Section 25,13: 745(1976).

VELOU,A.,S.LAL,N.SUNDARAM: Lichen amyloidosis.
Indian J.med.Sci.24: 144-148(1970)
Zbl.,Band 128,1971,S.115.

VLASEV,D.,V.ATANASOV,B.BONEV: Pathogenesis and histochemical and ultrastructural characteristics of primary localized skin amyloidosis.
Derm.i Vener.(Sofia)13: 1-6(1974)
Zbl.,Band 133,1975,S.247.

VUKAS,A.: Hyalinosis cutis et mucosae;regenerative properties of tissues involved in chronic pathology.
Dermatologica(Basel)144: 168-175(1972).

VUKAS,A.,D.VELFL,M.GLIGORA: Ultrastructural study of hyalinosis cutis et mucosa.
Acta derm.-vener.iugosl.2: 83-86(1975)
Zbl.,Band 136,1976,S.139.

VULCAN,P.,P.TRIFU,E.GEORGESCU: Generalisierte follikuläre Mucinosis.
Derm.-Vener.(Bucureşti)18: 265-269(1973)
Zbl.,Band 132,1974,S.532.

WADDINGTON,E.: Lipoid proteinosis.
Brit.J.Derm.78: 608-610(1966).

WALDENSTRÖM,J.G.: Amyloid.
Acta med.scand.199: 145-146(1976).

WALEWSKA,E.,H.PODWORSKI: A case of localized amyloidosis of lids.
Klin.oczna 44: 703-706(1974)
Zbl.,Band 133,1975,S.103.

VAN DER WALT,J.J.,T.HEYL: Lipoid proteinosis and erythropoetic protoporphyria.
Arch.Derm.(Chicago)104: 501-507(1971).

WALTERS,G.O.,A.JACOBS,M.WORWOOD,D.TREVETT,W.THOMSON: Iron absorption in normal subjects and patients with idiopathic haemochromatosis: Relationship with serum ferritin concentration.
GUT (London)16: 188-192(1975).

WANDS,J.R.,J.A.ROWE,S.E.MEZEY,L.A.WATERBURY,J.R.WRIGHT,J.W.HALLIDAY,K.J.ISSELBACHER,L.W.POWELL: Normal serum ferritin concentrations in precirrhotic hemochromatosis.
N.Engl.J.Med.294: 302-305(1976).

WARIN,A.P.: Eczéma craquelé as the presenting feature of myxoedema.
Brit.J.Derm.89: 289-291(1973).

WEITZNER,S.,P.E.KEEN,W.E.DOUGHTY: Primary localized amyloidosis of glans penis.
Arch.Derm.(Chicago)102: 463-464(1970).

WESTERMARK,P.,J.B.NATVIG,R.F.ANDERS,K.SLETTEN,G.HUSBY: Coexistence of Protein AA and Immunoglobulin Light-Chain Fragments in Amyloid Fibrils.
Scand.J.Immunol.5: 31-36(1976).

WILKINE,T.F.,P.M.BURKHOLDER,E.L.BECHER: Primary amyloidosis.
J.chron.Dis.19: 1145-1156(1966)
Zbl.,Band 124,1968,S.36-37.

WINAND,R.: Biosynthesis,organization and degradation of mucopolysaccharides.
Arch.belges Derm.28: 35-40(1972)
Zbl.,Band 131,1973-74,S.97.

WINAND,R.,C.M.LAPIERE: A propos d'un cas de myxoedème prétibial traité successivement par corticostéroides et azathioprine.
Arch.belges Derm.25: 357-359(1969)
Zbl.,Band 127,1970,S.461.

WINDER,P.R.,A.C.CURTIS: Edathamil in the treatment of scleroderma and calcinosis cutis.
Arch.Derm.(Chicago)82: 732-736(1960).

WINIARSKI,J.: Variability of histochemical reactions of hyaline in hyalinosis cutis et mucosae.

Przegl.Derm.60: 21-26(1973)
Zbl.,Band 133,1974,S.2.

WINKLER,K.: Über einen Fall von Myxoedema tuberosum circumscriptum.
Z.Hautkr.37: 366-368(1964).

WOLFF,E.: Praetibiales Myxödem.Erfolgreiche Behandlung mit Triamcinolon per os.
Verhandlungen Dermatologischer Gesellschaften, Sitzung vom 7.12.1974.
Hautarzt 26: 657(1975).

ZIMMERMAN,M.C.: 1. Alkaptonuria.2.Ochronosis.
Arch.Derm.(Chicago)81: 297-298(1960).

LEBENSLAUF

Geboren: 23.1.1953 in Döffingen,Kreis Böblingen
Eltern: Dr.med.Walther und Ursula Seuffer
Grundschule: 1959-1963 in Döffingen
Gymnasium: 1963-1967 Goldberg-Gymnasium Sindelfingen
1967-1971 ev. Mörike-Gymnasium Stuttgart
Reifeprüfung am 24.6.1971
Studium: WS 1971/72 Physik Universität Freiburg
SS 1972 bis WS 1974/75 Diplombiologie Universität Freiburg
WS 1973/74 bis SS 1975 Medizin Universität Freiburg
ärztliche Vorprüfung am 25.8.1975
WS 1975/76 bis WS 1979/8o Medizin Universität Bonn
1.Abschnitt der ärztlichen Prüfung am 31.8.1976
2.Abschnitt der ärztlichen Prüfung am 31.8.1978
Praktisches Jahr Oktober 1978 bis Oktober 1979
am Marienhospital in Euskirchen
3.Abschnitt der ärztlichen Prüfung am 24.1o.1979
Approbation als Ärztin am 14.11.1979
Heirat am 2o.5.1978
z.Zt. am Pathologischen Institut der Universität Bonn tätig